



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**ESTABLECIMIENTO DE CRITERIOS PARA DEFINIR
EL IMPACTO DEL ESTRÉS Y LOS
GLUCOCORTICOIDES SOBRE LOS PROCESOS
DE MEMORIA**

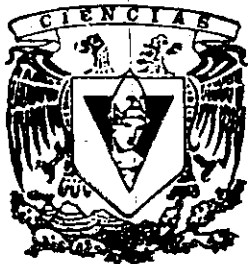
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

B I O L O G A

P R E S E N T A :

MARIA TERESA PINELO NAVA REQUESENS



**FACULTAD DE CIENCIAS
SECCION ZOOLOGAR**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis papas,
por su amor, apoyo
Y tolerancia

A Ricardo,
por su complicidad
Y apoyo incondicional

A Gabriela y José Antonio,
por estar siempre conmigo

A los glucos y amigos:
Carmen, César, Marga, Maribel.
Nyika, Joaquín, Katia, Cristina.
Karine, Jason, Jean Marc,
Azucen y José María

Por su gran hospitalidad
y cariño

A Yolo y a Julia
Gracias mil

El presente trabajo de Tesis de Licenciatura ha sido realizado en:

Departamento de Psicobiología
Facultad de Psicología
Universidad Nacional de Educación a Distancia
Madrid, España

INDICE

- **Introducción**
- **Planteamiento y objetivos**
- 1. **Sistemas fisiológicos implicados en la respuesta del organismo al estrés**
 - 1.1. Introducción a los estudios fisiológicos y psicológicos del estrés
 - 1.2. Sistema nervioso autónomo. Rama simpática
 - 1.3. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)
 - 1.4. Las hormonas corticosteroides
 - 1.5. Receptores para los corticosteroides
 - 1.5.1. Acciones periféricas
 - 1.5.2. Distribución cerebral
 - 1.5.3. Acciones centrales
- 2. **Aprendizaje y memoria**
 - 2.1. Clasificaciones de la memoria
 - 2.2. Memoria y plasticidad sináptica
 - 2.2.1. Modelo de la LTP
 - 2.3. Modelos animales para el estudio de los mecanismos neurales implicados en los procesos de aprendizaje y memoria
 - 2.3.1. Aprendizaje en *Aplysia californica*
 - 2.3.2. Aprendizaje en *Hermisenda*
 - 2.3.3. Aprendizaje en *Drosophila melanogaster*
 - 2.3.4. Modelo de evitación pasiva en pollos de un día de edad
 - 2.3.5. Modelo de condicionamiento del miedo en roedores
 - 2.3.6. Modelo de aprendizaje de orientación espacial en el laberinto acuático de Morris en roedores
 - 2.4. Áreas cerebrales implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria
 - 2.4.1. Lóbulo temporal medial
 - 2.4.2. Estructuras diencefálicas
 - 2.4.3. La corteza cerebral

2.5. Estrés y función cognitiva. Papel de los glucocorticoides

2.5.1. Plasticidad sináptica y glucocorticoides

2.5.2. Glucocorticoides, aprendizaje y memoria

3. Estrés: Criterios de clasificación

3.1. Tipos de estrés: Intrínseco vs. extrínseco

3.2. Origen del estresor

3.2.1. Modelos animales para el estudio psicobiológico del estrés según el origen del estresor

3.3. Intensidad del estresor

3.4. Duración y frecuencia del estresor

3.5. Factores individuales en el efecto cognitivo del estrés

4. Estrés y glucocorticoides. Efectos agudos en los procesos cognitivos

4.1. Efectos del estrés agudo

4.2. Efectos de la manipulación aguda de los glucocorticoides

5. Estrés y glucocorticoides. Efectos crónicos en los procesos cognitivos

5.1. Efectos del estrés crónico

5.2. Efectos de la administración crónica de glucocorticoides

6. Discusión y conclusiones

6.1. Efectos del estrés agudo en los procesos de adquisición

6.2. Efectos del estrés agudo en los procesos de consolidación

6.3. Efectos del estrés agudo en los procesos de recuerdo

6.4. Efectos de la manipulación aguda de los glucocorticoides en los procesos de adquisición

6.5. Efectos de la manipulación aguda de los glucocorticoides en los procesos de consolidación

6.6. Efectos de la manipulación aguda de los glucocorticoides en los procesos de recuerdo

6.7. Efectos del estrés crónico en los procesos de adquisición

6.8. Efectos del estrés crónico en los procesos de consolidación

6.9. Efectos del estrés crónico en los procesos de recuerdo

- 6.10. Efectos de la manipulación crónica de los glucocorticoides en los procesos de adquisición
- 6.11. Efectos de la manipulación crónica de los glucocorticoides en los procesos de consolidación
- 6.12. Efectos de la manipulación crónica de los glucocorticoides en los procesos de recuerdo
- 6.13. Discusión general y conclusiones

Bibliografía

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Los individuos somos, en gran medida, el resultado de la suma de nuestras experiencias pasadas. A partir de nuestra carga genética y de las influencias del desarrollo temprano, lo que conocemos y experimentamos, posteriormente, va configurando nuestras características individuales. Mediante la intervención de las capacidades de aprendizaje y memoria, adquirimos nuevas respuestas que podrán influir, de forma más o menos determinante, nuestra conducta futura.

Uno de los principales retos de la Neurociencia actual, es la comprensión de los mecanismos implicados en el procesamiento y almacenamiento de la información; es decir, el discernimiento de los procesos neurobiológicos que subyacen al aprendizaje y la memoria. Entre los motivos fundamentales del interés por dicho estudio, se encuentra el hecho de que, además de ahondar en el conocimiento de las bases biológicas de la conducta, este tipo de estudios aporta información de la máxima relevancia para comprender cómo se organiza, estructural y funcionalmente, el cerebro.

Debemos tener en cuenta que los procesos de aprendizaje y memoria desempeñan un papel crítico en las capacidades de adaptación de los individuos a su entorno cambiante. La flexibilidad conductual que permite a un organismo aprender a enfrentar distintas situaciones de la vida diaria, unida a la capacidad de memorizar dicho aprendizaje para poder utilizarlo en un futuro, en caso de que sea necesario, son dos tipos de procesos que, actuando de forma interrelacionada, permiten al individuo optimizar su adaptación al medio (De Wied y Croiset, 1991). Desde este punto de vista, es lógico pensar que el cerebro de cada especie estará organizado de modo que pueda sustentar tanto la aparición, como la retención, de los cambios conductuales requeridos para sobrevivir en su entorno, en función de las características propias de su especie.

Durante un número considerable de años (fundamentalmente en la década de los 80), el punto de vista predominante, en el área de la neurobiología de la memoria, planteaba que la clave para entender el modo como se organiza y funciona el cerebro para formar la memoria, residía en dilucidar las propiedades de interacción sináptica en determinadas áreas cerebrales. Es decir, desde esta perspectiva, el marco en el que se situaban los distintos componentes implicados en estos procesos cognitivos se circunscribía al cerebro; en particular, a determinadas áreas o circuitos neuronales. De hecho, uno de los requisitos, que aceptaron diversos investigadores de la época, fue que el neurobiólogo de la memoria debería sustraer de sus resultados toda contribución, debida al estrés, si quería comprender, con precisión, en qué consisten los mecanismos de la memoria (Rose, 1983).

Numerosos trabajos realizados en la década de los 90 (aunque también inspirados por estudios pioneros, que datan incluso de finales de los 60 y que continuaron a lo largo de la década de los 70), han aportado una visión totalmente distinta. Lejos de la imagen 'cibernética' de los 80, nuestra visión en el 2000 concibe los mecanismos cerebrales de la memoria, en un contexto de interacciones, tanto entre diversas áreas cerebrales, como entre el cerebro y otros sistemas fisiológicos periféricos, entre los que cabe destacar, el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino (fundamentalmente el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal) y el sistema inmunológico. En contraposición al modelo previo, hoy en día se acepta la enorme importancia de la modulación emocional de la memoria, habiéndose planteado que la reacción fisiológica del estrés podría contribuir a los mecanismos neurobiológicos de la memoria (McGaugh, 1989), incluso formando parte integral de los mismos (Sandi, 1998).

Entre los mediadores de los efectos cognitivos del estrés que han recibido una mayor atención, se encuentran las hormonas glucocorticoides, productos finales de la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA). Hormonas que, además de jugar un papel clave en la respuesta aguda del

estrés, parecen estar implicadas en distintas alteraciones patológicas, en las que se produce una alteración del balance del eje HHA, como, por ejemplo, en procesos como la depresión o el envejecimiento patológico (McEwen, 2000). De interés para el presente trabajo, es el hecho de que tanto el estrés crónico, como la exposición continuada a concentraciones elevadas de glucocorticoides pueden afectar el cerebro a nivel de ciertas áreas cerebrales (por ejemplo, el hipocampo), así como influir las capacidades de aprendizaje y memoria del individuo.

Toda esta serie de hallazgos han modificado considerablemente el panorama, introduciendo al estrés en el contexto de la neurobiología de la memoria. Sin embargo, el área ha crecido de forma no sistemática, mediante la acumulación de observaciones realizadas en distintos modelos experimentales y, en lugar de haber ofrecido una hipótesis explicativa y clara del efecto del estrés en la memoria, la única conclusión que puede extraerse hasta el momento es que el efecto cognitivo del estrés es complejo y parece depender de distintos factores.

¿De qué modo pueden verse afectados los procesos de memoria por el estrés? ¿Cuáles son los factores que determinan el tipo de efecto que el estrés ejerce sobre las capacidades cognitivas de los individuos? Desde un punto de vista evolutivo, el recuerdo de las situaciones estresantes puede presentar indudables ventajas adaptativas, lo cual podría inducirnos a pensar que la interacción entre estrés y memoria reporta fundamentalmente beneficios cognitivos. Sin embargo, en general, la palabra estrés se asocia con diversas connotaciones negativas, debido tanto a algunos de sus efectos nocivos inmediatos, como -y sobre todo- a las consecuencias negativas que, sobre el organismo, puede causar la vivencia de situaciones prolongadas de estrés.

Por otra parte, una de las razones principales por la que existe una falta de unanimidad al considerar los efectos cognitivos del estrés, radica en la escasa precisión, tanto del término 'estrés', como del ámbito de la función cognitiva. El término estrés se utiliza para hacer referencia a múltiples situaciones, que varían en una gran diversidad de parámetros, como el origen del estresor, su intensidad, su duración y frecuencia, etc. A su vez, el término memoria se suele utilizar para aglutinar una amplia variedad de procesos de adquisición, almacenamiento y recuperación de la información; si bien, en ocasiones, se alude al mismo para definir, de forma más restringida, las funciones que tienen lugar para 'guardar' la información adquirida.

Ciertamente, esta área de estudio ha experimentado un enorme avance en los últimos años, que ha estado basado, fundamentalmente, en la suma progresiva de datos experimentales. Datos que, con frecuencia, se presentan como contradictorios, o que a la luz de otros previos parecen tener una difícil explicación. Como veremos en este trabajo, dependiendo de las circunstancias de que se trate, las evidencias indican que tanto el estrés, como los glucocorticoides, pueden tanto potenciar, como inhibir los procesos de memoria.

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

En los últimos años, ha surgido un interés creciente por la investigación de los mecanismos neurales implicados en el almacenamiento de la memoria. En la actualidad, existe el consenso de que la formación de la memoria requiere que se realicen cambios en la conectividad sináptica de 'cientos' de circuitos cerebrales. También, recientemente, se han aportado considerables evidencias de que el estrés y los glucocorticoides pueden modular la fuerza con la que se establecen dichos contactos sinápticos subyacentes a la formación de la memoria. En realidad, en la última década, ha habido una auténtica explosión de trabajos científicos dirigidos a comprender las relaciones entre "estrés", "glucocorticoides" y "memoria".

Sin embargo, el panorama de la literatura científica aparece confuso, debido fundamentalmente a la escasa definición de los conceptos de estrés y memoria. "Estrés", ¿qué se entiende por estrés? ¿cuál es el estrés que influye sobre la memoria, el implícito a la situación de aprendizaje, o un estrés externo a la misma? ¿podemos considerar que todos los tipos de estrés influyen por igual? ¿qué parámetros son importantes a considerar? ¿la intensidad del estresor? ¿su duración? ¿su frecuencia?, etc.

Y el mismo tipo de preguntas podemos formularnos acerca de la "memoria". ¿Influirá el estrés por igual a los procesos de aprendizaje, que a los de consolidación de la memoria, o a los de evocación y recuperación de la misma mediante el recuerdo?, ¿dependerá dicha influencia del tipo de memoria de que se trate: declarativa *versus* implícita, aversiva *versus* apetitiva, reciente *versus* antigua, etc.?

En base a lo anteriormente expuesto, el **objetivo** de este trabajo consistió en la realización de un estudio sistemático que permitiera organizar la información disponible hasta el momento, en un intento de evaluar si puede extraerse alguna conclusión, o incluso hipótesis, que permitan clarificar las relaciones entre estrés y memoria. Para llevarlo a cabo, procedimos a revisar la literatura científica de la década de los 90, acerca de las relaciones entre "estrés" y "memoria", considerando también aquellos trabajos en los que se estudian los "glucocorticoides" como posibles moduladores de los efectos del estrés sobre la memoria, dado el importante número de datos que apuntan en este sentido.

A partir de un análisis previo del tipo de estudios llevados a cabo en esta área de estudio, se eligieron **diversos parámetros** para llevar a cabo la evaluación de los factores decisivos para poder llegar a una definición del impacto del estrés, y los glucocorticoides, sobre la memoria:

1. La primera clasificación, se realizó en torno a la **función cognitiva** sobre la cual incide, en cada estudio, el tratamiento bien de estrés, o bien de glucocorticoides. Así, en lugar de considerar la 'memoria' como un todo, se diferenciaron los efectos ejercidos en los procesos de:
 - ◆ Adquisición
 - ◆ Consolidación
 - ◆ Recuerdo
2. La segunda clasificación identificó distintos parámetros que consideramos críticos para definir las características del **estrés y**, particularmente, en aquellos trabajos en los que se estudia el impacto del estrés sobre la función cognitiva. Dichos parámetros incluyeron:

- ◆ La extensión a lo largo del tiempo de la exposición al estresor: aguda o crónica. Dada la relevancia que otorgamos a este parámetro, el estrés se dividió, de hecho, en estrés 'agudo' y estrés 'crónico', una clasificación que constituyó un punto clave en la división de los análisis.
 - ◆ Si el estrés que se incluye como objetivo del trabajo (o, alternativamente, de nuestro análisis), es implícito al aprendizaje (estrés 'intrínseco') o, por el contrario, se trata de una situación o estimulación totalmente ajena al mismo (estrés 'extrínseco'), es decir, no relacionada con los elementos propios de la prueba cognitiva en cuestión.
 - ◆ El origen del estresor: físico, biológico, psicológico, o social.
 - ◆ La intensidad del estresor: leve, moderada, o fuerte.
 - ◆ La duración y frecuencia del estresor: tiempo de duración del estímulo estresante, de modo particular en su administración aguda. No se incluiría, en este punto, la consideración acerca de la duración desde un punto de vista que podríamos denominar 'macroscópico' (nos referimos, en concreto, a la división entre estrés 'agudo' y 'crónico'), la cual se realizaría en el primer punto de este listado.
 - ◆ Actividad hormonal implicada en el efecto cognitivo del estrés, en aquellos trabajos en los que se estudie, realizando un especial hincapié en aquellos en los que se realice una medición de los niveles plasmáticos de glucocorticoides inducidos por el estrés o el aprendizaje.
3. En tercer lugar, se definieron los parámetros que consideramos importantes para definir el tipo de manipulación a nivel de los **glucocorticoides** realizada en los distintos estudios, con el objeto de definir las características que mejor permiten establecer el impacto de los glucocorticoides sobre la memoria. Así, se determinaron:
- ◆ El tipo de manipulación experimental utilizada para evaluar el papel de los glucocorticoides: adrenalectomía (ADX), administración de antagonistas, administración de inhibidores de la secreción de glucocorticoides, mimetización de las acciones de los glucocorticoides mediante la inyección de corticosterona o de agonistas específicos, etc. En este punto se incluyó también la vía de administración de las sustancias utilizadas y las dosis en el estudio: periférica (intraperitoneal -i.p.-, subcutánea -s.c.-, en el líquido de bebida), central (intracerebroventricular -i.c.v.- o en áreas cerebrales específicas).
 - ◆ Dosis del compuesto utilizado en cada caso (cuando fuera relevante).
 - ◆ Tiempo de la manipulación de los glucocorticoides en relación con las pruebas de aprendizaje y memoria: antes del entrenamiento ('pre-entrenamiento'), durante o 'post entrenamiento' (en el momento del mismo, o minutos/horas después de transcurrido el mismo), o antes del test de retención o recuerdo (en los minutos/horas antes del mismo, si bien, la manipulación podría también extenderse al momento del test).
 - ◆ Parámetros relacionados con el posible estrés intrínseco de la prueba de aprendizaje, haciendo un especial hincapié en el origen e intensidad del estresor.

4. Por último, en todos los casos, se especificaron diversos parámetros del estudio, claves para poder realizar una definición completa del mismo, dentro del marco de los objetivos del presente trabajo. Así, en todos los casos, se especificó:
- ◆ El tipo de animales experimentales; incluyendo tanto la especie, como la cepa, el género y la edad de los mismos.
 - ◆ El tipo de prueba de aprendizaje utilizada, incluyendo, además, en los análisis correspondientes al efecto de los 'glucocorticoides' la caracterización de parámetros como: el origen de su estresor intrínseco a la prueba, o la intensidad del mismo.

Así pues, el estudio se centró en el análisis de aquellas investigaciones en las que se evaluara el efecto del estrés y/o los glucocorticoides en los procesos de aprendizaje, memoria y recuerdo. Incluyó el análisis de, en torno a, 115 condiciones experimentales, correspondientes a trabajos publicados en la década de los 90 (entre 1991 y el año 2000), en revistas internacionales incluidas en el 'citation index'. Con el objeto de unificar al máximo el análisis correspondiente a los procedimientos utilizados, la evaluación se restringió a los trabajos realizados en ratas, ratones o pollos.

Si bien, antes de proceder a acometer dicho objetivo, dedicaremos los tres primeros capítulos de esta Tesis de Licenciatura a asentar las bases acerca de los procesos psicobiológicos del estrés y la memoria. En los dos primeros capítulos, introduciremos los conceptos esenciales de cada una de estas áreas, para, a continuación, en el tercero, presentar los fundamentos que nos han guiado en la elección de los criterios utilizados en la sistematización de los estudios de estrés.

Capítulo 1

**SISTEMAS FISIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA
RESPUESTA DEL ORGANISMO AL ESTRES**

I. SISTEMAS FISIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA RESPUESTA DEL ORGANISMO AL ESTRÉS

Para comprender el significado funcional del estrés, debemos remontarnos a la vida natural, un ámbito en el que, el estrés, desempeña un papel crucial en el desarrollo evolutivo de las especies. En este contexto, el estrés surge de la necesidad de los organismos de luchar contra los incontables cambios y circunstancias adversas con las que se enfrentan, día a día, en su medio ambiente. Esta constante situación de adversidad, precipita una serie de adaptaciones en el organismo de los individuos para dotarles puntualmente de los recursos efectivos para facilitar o proteger su supervivencia. Dicho de otro modo, el estrés selecciona a aquellos individuos dotados con las características fisiológicas para sobrevivir en circunstancias adversas.

Desde esta perspectiva, para entender el estrés, es importante comprender: (1) las características y funcionalidad de la respuesta fisiológica que ponen en marcha los individuos cuando se interpreta una situación como peligrosa o adversa; (2) las causas por las que una reacción seleccionada, por su valor adaptativo, puede convertirse en un proceso perjudicial y dañino para el organismo; y (3) conocer la dinámica del impacto fisiológico y psicológico del estrés a lo largo del tiempo.

El organismo cuenta con una serie de sistemas interrelacionados que se activan cuando el individuo percibe un estímulo, o situación adversa, que bien escapa a su control, o requiere que el sujeto realice un esfuerzo considerable para hacerle frente. Toda la serie de cambios fisiológicos que se producen en respuesta a una situación de estrés, han sido interpretados por la biología evolutiva, como respuestas seleccionadas por su claro valor adaptativo (Sandi, 2000). La idea es que el conjunto de respuestas fisiológicas activadas cuando el sujeto se enfrenta a circunstancias estresantes, permiten al organismo su adaptación y, en ciertas ocasiones, incluso su supervivencia. Para desarrollar esta idea, haremos referencia a la trayectoria histórica que han seguido, a lo largo del último siglo, los estudios del estrés.

1.1. Introducción a los estudios fisiológicos y psicológicos del estrés

El concepto de estrés fue desarrollado en el siglo XVII por un físico, Robert Hooke. Lo introdujo para expresar la relación entre la carga o fuerza externa ejercida sobre un objeto, y la deformación experimentada por éste, cuyo resultado dependerá tanto de las propiedades estructurales inherentes al objeto, como de las características de la fuerza externa. Es decir, este concepto inicial incluye la interacción entre los dos elementos principales del estrés: los 'estresores' y la 'respuesta' emitida por el objeto, o sujeto, según el caso (físico vs. biológico o psicológico) de que se trate.

Ya en nuestro siglo, una de las contribuciones pioneras que han sido claves en el desarrollo del concepto del estrés, la realizó el fisiólogo americano Walter Cannon (1935), quien centró sus estudios, precisamente, en los mecanismos adaptativos del organismo. Cannon introdujo el término 'homeostasis' para referirse a los procesos fisiológicos que actúan de forma coordinada para mantener constantes la mayoría de los procesos y funciones del organismo. De acuerdo con este concepto, cada uno de los distintos componentes fisiológicos del individuo contarían con un punto de equilibrio. Y, cada vez que se produzca una desviación de dicho punto, el organismo pondrá en marcha una serie de mecanismos homeostáticos con el fin de restaurar dicho equilibrio. En sus estudios, Cannon enfatizó la importancia de la activación del sistema nervioso simpático, y de la liberación consiguiente, a nivel de las glándulas adrenales, de adrenalina y noradrenalina. En un primer momento de confrontación con una circunstancia estresante, esta activación simpática contribuirá a la producción de toda una serie de modificaciones en distintos sistemas fisiológicos que facilitan la emisión de conductas de 'lucha' o de 'huida'.

Otro notable fisiólogo, Hans Selye, realizó hacia mediados del siglo XX, una serie de hallazgos que relacionaron la respuesta del organismo ante el estrés, no sólo con los procesos fisiológicos de adaptación, sino también con la producción de enfermedades. En base a sus observaciones, propuso el "Síndrome de estrés biológico", mejor conocido como: "**Síndrome General de Adaptación**" (Selye, 1956; 1976). Este síndrome, extiende el concepto de 'homeostasis' propuesto por Cannon, teniendo en cuenta que el proceso de estrés puede extenderse en el tiempo. Selye dividió el síndrome en tres fases, encontrándose la primera de ellas relacionada, de forma particular, con las aportaciones de Cannon. A continuación, indicaremos, brevemente, en qué consiste cada una de estas fases:

- **Fase I – 'Reacción de alarma'**: Es la fase que se corresponde con la respuesta inicial que se produce ante un estímulo o evento estresante. Como ya indicó Cannon, la respuesta fisiológica característica es la activación del sistema nervioso simpático, incluida la rama simpático-adrenomedular, lo que conlleva la liberación de adrenalina y noradrenalina, cuya acción facilita la emisión de conductas de 'lucha' o de 'huida'. Esta reacción supone un enorme desgaste para el organismo, pues actúa sobre distintos tipos de recursos con el objeto de movilizar las fuentes corporales de energía (con el fin, fundamentalmente, de incrementar los niveles circulantes de glucosa), por lo que su duración se ve necesariamente restringida a un cierto periodo inicial. Transcurrido el mismo, si las circunstancias adversas continúan y el individuo no ha sucumbido, entrará en la segunda fase.
- **Fase II – Resistencia**: A diferencia de la fase anterior, en la que las respuestas fisiológicas se dirigen a activar el máximo de energía en el mínimo tiempo posible, en esta fase, el organismo experimentará una serie de cambios encaminados a dosificar, lentamente, la utilización de los recursos energéticos restantes. En este caso, el sistema que presenta una activación característica es el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Como resultado, se producirá un incremento en la liberación de glucocorticoides por la corteza adrenal, cuyo efecto se sumará al objetivo de movilización de las fuentes de energía del organismo. Además, en línea con la idea de que el objetivo del organismo durante esta fase es la conservación de una cierta capacidad de resistencia, se suprimen toda la serie de funciones relacionadas con la conducta sexual y reproductora, cuyo objetivo carece, en tales circunstancias, de ninguna ventaja adaptativa. Consumen energía y sus consecuencias, lejos de ser inmediatas, únicamente darían fruto a largo plazo. Ahora bien, a pesar de las ventajas que reportan toda esta serie de cambios fisiológicos, la resistencia del individuo también, en este caso, tiene un límite. En caso de que las circunstancias estresantes se prolonguen excesivamente en el tiempo, dichas adaptaciones pueden llegar a perder su eficacia. Ello determina que se experimente la tercera fase, que Selye denominó de agotamiento o extenuación.
- **Fase III – Agotamiento o extenuación**: Como hemos indicado, para que llegue a producirse esta fase, el individuo ha de haberse afrontado previamente a circunstancias adversas de gran intensidad, durante un periodo de tiempo considerable, sin que sus intentos de respuesta hayan servido para aminorar el impacto que le producen dichas circunstancias. Transcurridas las fases anteriores, en las que el organismo puso en marcha todos los recursos energéticos disponibles, afronta ésta en un estado en la que se encuentra incapacitado para superar las demandas con eficacia. Por ello, lo que caracteriza esta fase es que se produzcan diversas alteraciones, tanto fisiológicas, como psicológicas, que pueden atentar de forma irreversible contra la capacidad homeostática de diversos sistemas fisiológicos, pudiéndose producir incluso la muerte.

Es decir, desde un punto de vista evolutivo, se ha propuesto que la respuesta al estrés que desarrollamos los humanos tiene su origen en la eficacia de la misma para resolver las situaciones de amenaza para la supervivencia, a lo largo de la escala filogenética de los vertebrados (Sandí, 2000).

Dadas las múltiples circunstancias amenazantes de nuestro entorno, la respuesta fisiológica de estrés se habría seleccionado por su valor adaptativo, al dotar a los individuos de mecanismos facilitadores para la emisión de conductas que permiten resolver de manera exitosa cualquier situación de peligro. Desde esta perspectiva, la principal ventaja del estrés sería su capacidad para preparar a los organismos para la acción, de modo puntual y urgente. La respuesta de estrés por tanto, se habría seleccionado para cumplir dichos fines, incrementando la capacidad de desplegar actividad y de aumentar, temporalmente, la resistencia de los individuos. Se trata, por tanto, de un patrón de activación fisiológica transitorio. La desventaja de esta respuesta fisiológica de estrés surge cuando su activación no es transitoria y puntual, sino continuada (correspondiente a la fase de extenuación del Síndrome General de Adaptación, de Selye). Como hemos señalado, una sobreactivación mantenida puede desencadenar efectos altamente perjudiciales en el organismo.

Es interesante señalar una interpretación diferente de esta misma realidad, que se ha ofrecido recientemente. Para Huether (1996), el papel que jugaría el estrés en los mecanismos de la evolución sería precisamente el contrario al clásicamente propuesto, de permitir a los individuos adaptarse a las situaciones cambiantes y amenazantes. Para este autor, el estrés serviría para la eliminación de los individuos "no aptos"; es decir de aquellos cuyas capacidades no sean óptimas para hacer frente a situaciones de estrés sostenido, y que verían peligrar su vida ante la vivencia continuada de situaciones de sobreactivación fisiológica por estar sometidos a un estrés crónico. Por otra parte, este autor propone que el estrés actuaría como un mecanismo promotor de cambios en la estructura y funcionamiento del cerebro, proceso que ha denominado "Síndrome Central de Adaptación", y que enlaza con el planteamiento de esta Tesis de Licenciatura, acerca de la relevancia del estrés para el desarrollo de los procesos cognitivos.

Retomando la trayectoria histórica del concepto de estrés, debemos señalar que una particularidad de los planteamientos fisiológicos pioneros, que acabamos de describir (Cannon, Selye), es que centraron el énfasis del concepto de estrés en la 'respuesta' fisiológica del organismo. En contraposición a los mismos, por situar el centro del concepto en lugar de en la 'respuesta', en los 'estresores' que impactan sobre los individuos, se encuentran toda una serie de aportaciones realizadas desde planteamientos más propiamente psicológicos (Holmes y Masuda, 1974). Dichas aportaciones consideraron que el estudio de los 'sucesos vitales estresantes' podría ayudar a establecer el impacto del estrés sobre el individuo y, en particular, su vulnerabilidad a desarrollar enfermedades. A pesar de que, en un primer momento, este tipo de planteamientos fueron realmente innovadores, se pudo comprobar que no tenían una gran validez para explicar la problemática del estrés.

Frente a dichas posiciones sesgadas, centradas bien en las respuestas emitidas por los sujetos, o bien en los estresores, se planteó, en el marco de la Psicología, una perspectiva integradora que se ha ido desarrollando a lo largo de la segunda mitad del siglo XX. El máximo exponente de la misma es el grupo liderado por Richard S. Lazarus que, entre otras aportaciones, contempla la importancia de considerar la existencia de importantes diferencias individuales (motivacionales, cognitivas, etc.) a la hora de determinar cuál puede ser el impacto del estrés en cada individuo. Para Lazarus, un evento será estresante o no para cada individuo, dependiendo de la valoración cognitiva (en inglés, 'appraisal') que realice, tanto acerca del mismo, como de sus posibilidades personales para hacerle frente. En función de dicha evaluación, el sujeto elegirá dos tipos principales de estrategias para hacer frente a la situación, que estos autores dividieron en 'enfrentamiento centrado en el problema' y 'enfrentamiento centrado en la emoción'. Así pues, desde este nuevo marco conceptual, una situación estresante contendrá muchos más elementos que la única presencia de estresores, o reactividad fisiológica. Factores como la evaluación cognitiva, las capacidades individuales, o las estrategias de

afrentamiento empleadas para combatir la situación amenazante jugarán, por tanto, un papel clave para comprender el impacto del estrés en el individuo (Lazarus, 1993).

Con el objeto de incluir una definición de estrés que centre lo que se entenderá a lo largo de este trabajo como tal, hemos seleccionado la siguiente, ofrecida por Sandi y cols. (2001), y que enlaza con las propuestas integradoras que propugnan la interacción de los distintos elementos que determinan su instauración. Así, estos autores proponen definir al estrés como *"la situación en la que el sujeto percibe dificultades o incapacidad en sus recursos para dominar o superar ciertas demandas, externas o internas y que conlleva una activación fisiológica y conductual características"*.

A continuación, describiremos las características principales de los sistemas implicados en dichas respuestas fisiológicas características del estrés.

1.2. Sistema nervioso autónomo. Rama simpática

Así pues, como pusieron de manifiesto estos dos fisiólogos pioneros de los estudios del estrés, Cannon y Selye, las respuestas orgánicas que se activan característicamente, así como de forma complementaria, ante las situaciones de estrés son: el sistema nervioso autónomo, en su rama simpática, y el eje neuroendocrino HHA. Ambos sistemas están coordinados por la activación del hipotálamo, área cerebral que ya fue reconocida por Bard, en 1929, como uno de los mecanismos neurales que desempeñan un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis.

Como acabamos de indicar, el hipotálamo es un área esencial en el control de la activación del sistema nervioso autónomo. No obstante, toda una serie de estructuras cerebrales participan, también, en la regulación del sistema nervioso autónomo, si bien, ejerciendo su influencia, en gran medida, a través de sus respectivas acciones sobre el hipotálamo. Entre dichas estructuras, se encuentran la corteza entorrinal, el hipocampo, la amígdala, algunos núcleos tálamicos, los ganglios basales y el cerebelo (Guyton, 1991).

Al igual que la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo, la rama simpática inerva todo tipo de glándulas y vísceras, así como la musculatura lisa de todos los órganos del cuerpo. A través de dichas proyecciones, el sistema nervioso autónomo regula, de forma no consciente, el control de un gran número de funciones del organismo, como la tasa cardíaca, la presión arterial, la frecuencia respiratoria, etc. Normalmente, ambas ramas de este sistema actúan de forma antagónica; es decir, a la activación del sistema simpático, le corresponde la inhibición del sistema parasimpático, y viceversa, si bien, con excepción de las situaciones estresantes de intensidad extrema que pueden cursar con la activación simultánea de ambas ramas. El neurotransmisor predominante del sistema nervioso simpático es la noradrenalina, cuya acción facilita la preparación del organismo para la emisión de conductas de 'lucha' o de 'huida'. Por otra parte, como resultado de la activación del sistema nervioso simpático-adrenomedular, se produce la liberación de noradrenalina y adrenalina a través de las glándulas adrenales que, al ser liberadas al torrente sanguíneo, ejercen su acción de forma rápida al acceder, en muy poco tiempo, a los músculos y órganos diana.

Al tiempo que tienen lugar toda esta serie de cambios en el sistema nervioso simpático, se inicia, de forma simultánea, la activación del eje HHA. Ahora bien, al tratarse de un sistema neuroendocrino, la liberación en cadena de los distintos componentes hormonales es mucho más lenta que en el caso anterior, demorándose, por ello, unos minutos la secreción de sus productos finales por las glándulas adrenales, los glucocorticoides. Como veremos posteriormente, estas hormonas adrenales son capaces de influir el funcionamiento de muchos sistemas fisiológicos, ya que la gran mayoría de las

células presentan receptores para ellas, incluidas las células localizadas en diversas áreas cerebrales (de Kloet, 1991).

1.3. Eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)

La respuesta neuroendócrina al estrés mediada por el eje HHA comienza cuando se producen señales de activación procedentes de distintas estructuras que convergen en un grupo de neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN), que sintetizan el péptido de 41 aminoácidos, conocido como "hormona liberadora de corticotropina" (CRH; del inglés '*corticotropin-releasing hormone*') (Korneyev, 1997). Cuando estas neuronas son activadas, liberan CRH en la eminencia media, en un sistema de vasos portales que ponen en comunicación al hipotálamo con la hipófisis anterior o adenohipófisis. Existen otras hormonas hipotalámicas, como la vasopresina y la oxitocina, que son liberadas directamente en la hipófisis posterior y que potencian el efecto de la CRH sobre la hipófisis anterior. Al llegar a la adenohipófisis, la CRH estimula a las células corticotropas, que sintetizan y liberan a la circulación un péptido de 39 aminoácidos denominado "hormona adrenocorticotropa" o "corticotropina" (ACTH; del inglés '*adrenocorticotropin hormone*') (Bilezikjian y cols., 1987), así como la liberación de un péptido opiáceo denominado β -endorfina que, entre otras funciones, parece estar implicado en la analgesia asociada a las vivencias de estrés (Vale y cols., 1981).

Una vez liberada la ACTH al torrente sanguíneo, esta hormona activa la captación de glucosa en el músculo esquelético. En las glándulas adrenales, desempeña la función de activar tanto la producción, como la liberación de hormonas esteroideas (como cortisol o corticosterona, según la especie de que se trate; aldosterona; andrógenos, etc.) a la circulación sanguínea.

Por tanto, la activación del eje HHA tiene como consecuencia final la liberación de diversas hormonas corticosteroides, entre las que se incluyen los glucocorticoides. Éstas representan un elemento crítico de la respuesta adaptativa del organismo frente a una situación de estrés. De forma aguda, la secreción de glucocorticoides ayuda al proceso de adaptación ante el estrés, predominando las ventajas de los efectos ejercidos por estas hormonas. Sin embargo, las acciones beneficiosas de los glucocorticoides pueden tomarse en manifiestamente perjudiciales si los niveles de estas hormonas se mantienen elevados durante un largo período de tiempo, pudiéndose producir desde distintas enfermedades fisiológicas, hasta diversos trastornos psicológicos. Para prevenir de las graves consecuencias que podría producir el mantenimiento prolongado de niveles elevados de glucocorticoides, existe un preciso mecanismo de autoregulación del eje HHA. De hecho, los propios glucocorticoides participan activamente en la inhibición del eje HHA, actuando tanto a nivel del hipotálamo (inhibiendo la síntesis y liberación de CRH), como de la hipófisis (inhibiendo la síntesis y liberación de ACTH), así como también del hipocampo.

La secreción hormonal del eje HHA sigue un ritmo circadiano que, variando de minuto a minuto y a lo largo del día, presenta un ciclo típico en función de la especie de que se trate. En el ser humano, los niveles más altos de activación ocurren temprano por la mañana, y los más bajos al caer la tarde y durante la noche. En el caso de las ratas y de otros mamíferos con hábitos nocturnos, se ha observado que sus niveles plasmáticos de corticosterona son más bajos durante el día, mientras que, al principio de la noche, la corticosterona alcanza sus niveles más altos, coincidiendo con el inicio de la actividad y de la ingestión de alimento (Sapolsky y cols., 2000).

1.4. Las hormonas corticosteroides

Las hormonas corticosteroides se sintetizan en la corteza de las glándulas adrenales a partir del colesterol, que procede en su mayor parte del torrente sanguíneo. La estimulación de las glándulas adrenales por la ACTH, induce la acción de la enzima desmolasa, que parte la cadena de carbonos del colesterol para producir, en primer lugar, una progesterina, la pregnelona (un esteroide de 21 carbonos, precursor obligado del resto de hormonas esteroides), que se metaboliza, a continuación, en progesterona. La progesterona puede, dependiendo de la especie animal, bien convertirse en 11-deoxicorticosterona, que dará lugar a la corticosterona y ésta a la aldosterona; o bien, en 17- α -hidroxiprogesterona, que dará lugar al 11-deoxicortisol y éste al cortisol (por ejemplo, en humanos y monos).

Existen dos clases de corticosteroides: los glucocorticoides (que se sintetizan en la capa fascicular de la corteza adrenal) y los mineralocorticoides (que se sintetizan en la capa glomerular de la corteza adrenal). Los glucocorticoides principales son el cortisol y la corticosterona. Tanto los reptiles como las aves secretan corticosterona, al igual que algunos mamíferos, como las ratas y los ratones que la secretan de forma exclusiva. Otras especies de mamíferos, como los gatos, los primates y el hombre, sintetizan fundamentalmente cortisol. Entre los mineralocorticoides, el principal es la aldosterona, que es sintetizada por todos los vertebrados terrestres, siendo importante para el intercambio iónico y el metabolismo del agua. Sus acciones primordiales son la regulación de la función renal y el mantenimiento del balance electrolítico.

Los mineralocorticoides y los glucocorticoides comparten algunos de los efectos fisiológicos que realizan. Ambos regulan los niveles de sodio y la absorción de agua por el tejido epitelial del riñón y el colon y, de forma indirecta, afectan la presión sanguínea. Sin embargo, sus funciones difieren cuando se trata de tejido no epitelial. Los glucocorticoides ejercen acciones específicas en algunos procesos como, por ejemplo, en: las reacciones inflamatorias (induciendo una reducción de la respuesta inflamatoria del sistema inmune); el metabolismo de la glucosa (induciendo la glucogénesis en el hígado, cuyo resultado será un aumento de la concentración de glucosa en sangre; reduciendo la liberación de insulina, e induciendo la lipólisis); el control del eje HHA ante una situación de estrés; o la activación de una gran variedad de enzimas y proteínas. Por su parte, los mineralocorticoides desarrollan, entre otras, funciones específicas en: la regulación, a nivel central, de la presión sanguínea; la modulación de la excitabilidad neuronal; o la estimulación de fibrosis cardíaca (Jöels y de Kloet, 1994).

Es importante resaltar el hecho de que la liberación de cortisol o corticosterona, no es continua sino pulsátil. Asimismo, debemos señalar que, independientemente del control de retroalimentación negativa que ejercen los glucocorticoides sobre el eje HHA, existen otros factores que pueden modular la concentración plasmática de corticosteroides, variando, precisamente, la frecuencia de los pulsos de secreción de los mismos; entre ellos, se encuentran los ciclos de sueño-vigilia (ritmos circadianos) y el estrés (Oitzl cols., 1997).

Debido a su naturaleza lipofílica, los corticosteroides atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, lo que les permite tener un fácil acceso al cerebro. En él, estas hormonas ejercen una amplia diversidad de acciones mediante la unión a receptores específicos que se expresan en diversos tipos celulares. Como veremos, los glucocorticoides se encuentran implicados, entre otras acciones, en el control de la respuesta del organismo a situaciones estresantes, así como en la modulación de ciertos aspectos de la plasticidad conductual y neural.

1.5. Receptores para los corticosteroides

Es clásico, en la literatura científica, considerar que las hormonas corticosteroides ejercen su efecto a través de receptores intracelulares, cuyo modo de acción consiste en la modulación de la expresión de determinados genes. Una de las características de estos efectos genómicos, son la lentitud en el inicio de la producción de sus efectos, así como una cierta duración de los mismos. No obstante, a pesar de estar mucho menos estudiados, se sabe que existen también otro tipo de efectos, no genómicos, que parecen tener lugar a través de una acción a nivel de la membrana neuronal (Schumacher, 1990). Estos efectos son rápidos y breves, y no se ajustan al patrón característico de las acciones genómicas. Entre otros, se han caracterizado como pertenecientes a este tipo de efectos no genómicos, cambios rápidos que son capaces de producir los glucocorticoides en la excitabilidad neuronal (Chen y cols., 1991) y en la emisión de ciertas conductas, como la reactividad exploratoria ante una situación de novedad (Sandi y cols., 1996). Aunque aún no se conoce bien el mecanismo de acción a través del cual tienen lugar estos efectos, un estudio realizado en anfibios ha demostrado la existencia de sitios de unión específicos para la corticosterona en membranas sinápticas capaces de mediar cambios funcionales en breves periodos de tiempo (Orchinick y cols., 1991).

En cualquier caso, como indicamos anteriormente, las acciones mejor caracterizadas de los corticosteroides son las que tienen lugar a través de dos tipos de receptores intracelulares que median sus efectos genómicos. Uno de ellos puede unir tanto mineralocorticoides, como glucocorticoides, por lo que se le ha llamado **receptor mineralocorticoide (MR) o Tipo I**, presenta una alta afinidad por la aldosterona y la corticosterona y, por tanto, se encuentra mayoritariamente ocupado en condiciones de actividad basal del eje HHA. En el cerebro, la mayor parte de las acciones mediadas por receptores Tipo I o MR se llevan a cabo por la unión con la corticosterona, mientras que la aldosterona (mineralocorticoide) actúa preferentemente en áreas como el hipotálamo anterior (regulando la ingesta de sal y las funciones cardiovasculares) y el cerebelo. El otro, denominado **receptor glucocorticoide (GR) o Tipo II**, sólo une glucocorticoides (no mineralocorticoides) como el cortisol, la corticosterona o la dexametasona (glucocorticoide sintético). Este receptor Tipo II o GR, presenta una afinidad por la corticosterona entre seis y diez veces menor que el receptor Tipo I o MR, por lo que sólo se encuentra ocupado en situaciones en las que aumentan mucho los niveles circulantes de glucocorticoides, como ocurre en situaciones de estrés o durante los picos de las secreciones circadianas (Rupprecht y cols., 1993). Así pues, la ocupación relativa de los dos tipos de receptores varía en función de los niveles circulantes de corticosteroides; en los receptores Tipo I o MR su ocupación oscila entre un 70% y un 100%, mientras que en los receptores Tipo II o GR oscila entre un 10% y un 80% (Joëls y de Kloet, 1994).

Ambos tipos de receptores son el producto de distintos genes y pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares para esteroides que actúan como factores de la transcripción en la regulación de la expresión génica. Gracias a su naturaleza lipofílica, los corticosteroides pueden atravesar fácilmente la membrana plasmática de la célula y unirse a sus receptores intracelulares, formando un complejo Hormona-Receptor, que es capaz de regular la transcripción de determinados genes (mecanismo denominado genómico). Así, en condiciones basales, los receptores intracelulares MR y GR se encuentran normalmente unidos a una proteína denominada Hsp90 (del inglés '*heat shock protein*'), que los mantiene en estado de inactivación. Cuando un agonista (p. ej., la corticosterona o el cortisol) se une a un receptor, éste se desliga de la proteína Hsp90, y forma el complejo 'Esteroides-Receptor', el cual es capaz de modular la regulación génica en el núcleo de la célula (Beaulieu, 1987). Una vez en el núcleo, el complejo 'Esteroides-Receptor' actúa de forma particular, reconociendo y uniéndose a ciertos elementos del ADN nuclear, llamados "*Elementos Respondientes a la Hormona*" (HRE, del inglés '*Hormone Responsive Elements*') y que, en el caso de los glucocorticoides se les denomina "*Elementos Respondientes a Glucocorticoides*" (GRE, del

inglés '*Glucocorticoid Responsive Elements*'). La unión de estos elementos con el complejo 'Esteroido-Receptor' modula la transcripción de determinados genes. Los GRE, por ejemplo, pueden interactuar con otros factores de transcripción, como el oncogen *c-jun*. Por otro lado, los receptores GR, pero no los receptores MR, pueden inhibir la activación del factor de transcripción denominado AP-1 (del inglés '*activating protein-1*') (Pearce y Yamamoto, 1993). En consecuencia, la síntesis de determinadas proteínas que dependen de la modulación de dichos factores puede verse afectada (facilitada o inhibida, según los casos) como consecuencia de la acción de los glucocorticoides (Beato, 1989; Bamberger y cols., 1996).

Por último, debemos indicar que se han desarrollado una serie de agonistas y antagonistas sintéticos específicos para cada uno de los dos tipos de receptores, y que han constituido herramientas farmacológicas de gran valor para dilucidar las acciones reguladas por cada uno de estos dos tipos de receptores. Entre los antagonistas, se incluyen los denominados RU28318, RU26752 y Spironolactona, los cuales muestran una alta afinidad por los receptores Tipo I o MR; mientras que el RU38486 y el RU40555 actúan sobre los receptores Tipo II o GR. Por otra parte, destacaremos entre los agonistas desarrollados la dexametasona y el RU28362, los cuales presentan una afinidad mucho mayor por los receptores Tipo II o GR que por los Tipo I o MR. Como se verá en capítulos posteriores, todos estos compuestos han permitido analizar la implicación de estos receptores, en distintas regiones cerebrales, en los procesos cognitivos de aprendizaje, memoria y recuerdo.

1.5.1. Acciones periféricas

Los tejidos periféricos también poseen los dos tipos de receptores intracelulares MR y GR. En la respuesta del organismo al estrés, los glucocorticoides ejercen a través de estos receptores periféricos, la potenciación de las acciones previamente iniciadas por la activación del sistema nervioso simpático. En particular, una de las acciones más características, es el incremento de los niveles circulantes de glucosa, acción metabólica de signo catabólico, que juega un papel central en la respuesta de defensa del organismo en circunstancias estresantes, como ya hemos indicado anteriormente.

Además, los glucocorticoides regulan toda otra serie de funciones periféricas actuando sobre estos receptores. Por ejemplo, ambos receptores actúan de modo complementario en la regulación de la presión sanguínea; mientras que la activación de los receptores MR aumenta dicha presión, la activación de los receptores GR, la reduce (Van der Berg y cols., 1990).

1.5.2. Distribución cerebral

Como ya hemos señalado anteriormente, la naturaleza lipofílica de los corticosteroides les permite atravesar tanto la barrera hematoencefálica para acceder al cerebro, como -ya en el cerebro- la membrana celular o plasmática.

En el cerebro, los receptores MR muestran una distribución heterogénea, presentando altas concentraciones en las neuronas del sistema límbico (especialmente el hipocampo), cerebelo y núcleos sensoriales y motores del tronco cerebral. Los receptores GR se encuentran dispuestos a lo largo de todas las áreas cerebrales y, particularmente, en altas densidades en las neuronas y células gliales del sistema límbico y en las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo. En éste último, los glucocorticoides llevan a cabo, bien directamente, o bien a través de otras estructuras cerebrales, la modulación de la respuesta del eje HHA al estrés, inhibiendo su propia secreción (mecanismo de retroalimentación negativa del eje HHA). Los receptores GR

también los encontramos en altas concentraciones en las neuronas aminérgicas de proyecciones ascendentes del tronco cerebral, en diversos núcleos hipotalámicos, en la corteza cerebral y en el núcleo central de la amígdala (Reul y de Kloet, 1985). Por otro lado, hay diferentes regiones cerebrales en las que encontramos altas densidades de ambos receptores como son el núcleo paraventricular, el núcleo del tracto solitario y el hipocampo. Es interesante señalar que la mayor parte de estas estructuras cerebrales están implicadas en la regulación de la conducta emocional, así como en los procesos de aprendizaje y memoria (LeDoux, 1992).

En general, la concentración de receptores GR es casi diez veces mayor que la de los receptores MR. Sin embargo, en el hipocampo y en el septum se encuentran niveles excepcionalmente altos de receptores MR, mientras que los niveles de concentración de receptores GR son aproximadamente la mitad. Finalmente, señalaremos que el número de receptores de esteroides en el cerebro puede variar como consecuencia de la exposición a distintos tipos de tratamientos o a diferentes experiencias, como la administración de glucocorticoides, el estrés crónico o el envejecimiento (Spencer y cols., 1990).

1.5.3. Acciones centrales

Puesto que los corticosteroides son capaces de acceder al cerebro y actuar, en él, a través de sus receptores específicos, podemos decir que estas hormonas son, por tanto, potenciales agentes moduladores de las funciones cerebrales. De hecho, numerosos estudios han indicado que la unión de los corticosteroides a sus receptores intracelulares en las distintas estructuras cerebrales, puede modular distintos tipos de procesos, entre los que se incluyen la neurogénesis en ciertos estadios del desarrollo temprano, procesos de aprendizaje y memoria, de plasticidad neural, e incluso de neurodegeneración. Hemos de señalar que, además, muchas de las acciones ejercidas por los glucocorticoides a nivel cerebral, redundan en efectos observables a nivel periférico, como, por ejemplo, el mecanismo de retroalimentación negativa del eje HHA.

Entre los distintos tipos de acciones que desarrollan los receptores de corticosteroides sobre procesos de plasticidad neural, se han descrito efectos tanto a nivel morfológico, como bioquímico y electrofisiológico.

A nivel morfológico, por ejemplo, se han descrito acciones opuestas para los efectos de los glucocorticoides en distintas regiones del hipocampo (McEwen, 1995). En concreto, mientras que las células granulares del giro dentado requieren niveles mínimos de corticosteroides para su supervivencia (un gran número de ellas desaparece tras la adrenalectomía), la supervivencia de las neuronas piramidales del área CA3 se ve comprometida, en cambio, cuando los niveles de glucocorticoides son elevados. Así, son consistentes las evidencias indicativas de que la exposición crónica a niveles altos de glucocorticoides puede producir una atrofia en las arborizaciones dendríticas de esta región hipocámpal, que puede llegar incluso a muerte neuronal (Watanabe y cols., 1992; Wooley y cols., 1990; Magariños y McEwen, 1995; Conrad y cols., 1999).

En lo que respecta a los estudios bioquímicos, como indicamos anteriormente, las acciones llevadas a cabo a través de los receptores para corticosteroides pueden modular la síntesis de un número determinado de proteínas, alguna de las cuales juegan un papel crítico en los procesos de plasticidad neural (Dokas y cols., 1994; Nichols y Finch, 1994). Entre las diversas acciones observadas, es importante mencionar los estudios que han relacionado estos esteroides con la expresión de factores tróficos, como el factor de crecimiento neural (NGF, del inglés '*nerve growth factor*'), el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF, del inglés '*brain-derived nerve factor*'), o las moléculas de adhesión celular neural (CAMs, del inglés '*cell adhesion molecules*') como, por ejemplo, la

CAM neural (NCAM) y la L1. De hecho, dados los objetivos de este trabajo, debemos señalar que una serie de investigaciones han puesto de manifiesto la existencia de una relación de los glucocorticoides con la modulación de la expresión y/o función de dichas CAMs implicadas en la formación de la memoria (Sandi y cols., 1995; Grant y cols., 1996; Venero y cols., 1996; Sandi y Rose, 1997b; Sandi y Loscertales, 1999; Merino y cols., 2000).

Por último, a nivel electrofisiológico se han descrito acciones mediadas por los dos tipos de receptores corticosteroides sobre la excitabilidad neuronal (Joëls y de Kloet, 1994), así como sobre procesos de plasticidad sináptica (Diamond y cols., 1992; Pavlides y cols., 1995). En particular, a nivel de excitabilidad neuronal, se ha observado que, mientras los receptores MR ejercen principalmente un control inhibitorio sobre la corriente de calcio a través de los canales "dependientes de voltage", los receptores GR producen, por el contrario, un incremento en las corrientes de calcio. De igual modo, las respuestas celulares a la serotonina y acetilcolina son inhibidas por los receptores MR y, sin embargo, facilitadas por la acción de los receptores GR. En lo que respecta a las acciones de los glucocorticoides sobre los procesos de plasticidad sináptica, éstas serán abordadas en el siguiente capítulo (subapartado 2.5.1).

Como conclusión, podemos decir que los corticosteroides a través de sus acciones neurales son capaces de modular distintos aspectos de la conducta de los individuos. Es importante destacar en este punto, que la potencialidad que tienen estos esteroides para ejercer efectos sobre diferentes aspectos de la plasticidad neural como acabamos de señalar, dota a estas hormonas de propiedades funcionales importantes, que las califican como candidatas idóneas para la modulación cognitiva en situaciones de estrés.

Capítulo 2
APRENDIZAJE Y MEMORIA

2. APRENDIZAJE Y MEMORIA

Las capacidades de aprendizaje y memoria dotan al individuo de las propiedades necesarias para constituirse como ser único, con una entidad característica. Le aportan la flexibilidad para poder ir adquiriendo el bagaje de conductas y conocimientos relevantes para adaptarse a su propio entorno y, de algún modo, las experiencias que pasan a establecerse en el conjunto de recuerdos duraderos, van definiendo la realidad que conforma al propio individuo y que influirá su conducta futura.

Durante mucho tiempo, la memoria fue considerada como una facultad del alma, únicamente propia del género humano. Sin embargo, su concepto ha variado enormemente gracias a las investigaciones llevadas a cabo durante el último siglo. Entre las aportaciones realizadas en el marco de la Psicología experimental, hemos de destacar, desde un punto de vista histórico, las realizadas por el fisiólogo ruso, Ivan Pavlov. En concreto, Pavlov describió los principios de la memoria asociativa (condicionamiento clásico), a partir de diversos trabajos realizados en perros.

Entre los orígenes de la Psicobiología, merece una mención especial Kari Lashley, quien propuso que los procesos mentales no se pueden explicar en su totalidad como reflejos condicionados, sin considerar la actividad intrínseca del cerebro (Sánchez-Andrés, 1998). Posteriormente, Donald O. Hebb, discípulo de Lashley, avanzó considerablemente en la formulación teórica del funcionamiento del cerebro durante los procesos de aprendizaje y memoria. En su libro *“La Organización de la Conducta”* (1949), Hebb propuso la regla que lleva su nombre, y que se ha constituido en la hipótesis central de la mayoría de los estudios que se han llevado a cabo posteriormente para discernir los mecanismos neurobiológicos del aprendizaje y la memoria. En ella, Hebb propuso lo siguiente:

“Cuando un axón de una célula A está suficientemente próximo como para excitar la célula B, y repetida o persistentemente influye en su excitación, algunos procesos de crecimiento o cambios metabólicos han de tener lugar en una o en ambas células, de modo que la eficacia de A, como una de las células excitadoras de B, aumenta”.

De acuerdo con esta regla, la actividad en los circuitos neurales que tiene lugar como consecuencia del aprendizaje, produciría modificaciones en los elementos constitutivos de las sinapsis relevantes, de modo que la eficacia en la transmisión a nivel de las mismas, se vería facilitada.

La segunda mitad del siglo XX ha albergado numerosas investigaciones dirigidas a buscar evidencias para contrastar la hipótesis propuesta por Hebb en su regla, así como otro gran número de ellas, cuyos objetivos se centraban en el estudio de los posibles mecanismos celulares y moleculares que podrían sustentar tal proceso. Posteriormente, retomaremos el tema al abordar los modelos de memoria, tanto los desarrollados en animales, como *in vitro*.

No obstante, antes de proceder a abordar todo este tipo de cuestiones, en las que indudablemente predomina la complejidad, tanto de los procesos estudiados (aprendizaje y memoria), como del órgano que los sustenta (el cerebro), nos detendremos brevemente en la exposición de definiciones ofrecidas para simplificar la comprensión de dichos procesos. Así, Squire (1987) propuso como definición del *aprendizaje*, ‘el proceso por el cual se adquiere nueva información’, y de la *memoria*, ‘la persistencia del aprendizaje en un estado al que se puede acceder posteriormente’. Es decir, ambos conceptos se encuentran estrechamente interrelacionados, pues para que se produzca la memoria ha de haberse producido un aprendizaje previo, y ninguno de los dos procesos se puede constatar sin que se induzca, para ello, su evocación o *recuerdo*. No obstante, la utilización de estos términos por los investigadores no es siempre precisa. A menudo se utiliza el término memoria para referirse a todo un complejo proceso, que se inicia con la adquisición de información, prosigue con

su consolidación y almacenamiento en la memoria, y se evidencia a través de su recuperación, que tiene lugar, mediante el recuerdo o la evocación. Sin embargo, dados los objetivos propuestos en este trabajo, consideramos de la máxima importancia definir claramente el proceso cognitivo en cuestión, algo que evaluaremos cuando evaluemos los efectos del estrés y los glucocorticoides sobre cada uno de dichos procesos (adquisición, consolidación y recuerdo).

Finalmente, desde un punto de vista evolutivo, podemos definir el aprendizaje como el proceso por el que los organismos modifican su conducta para adaptarse a las condiciones cambiantes e impredecibles del medio ambiente. De hecho, el aprendizaje constituye el principal mecanismo de adaptación de los seres vivos. Cuanto más cambiante es el entorno, más plástica debe ser la conducta, por lo que los organismos que viven en medios diferentes presentan también diferentes grados de plasticidad conductual. Este fenómeno se encuentra relacionado, a su vez, con las capacidades de aprendizaje. Es decir, cuanto mayores son los niveles de plasticidad con que cuenta un sistema nervioso, mayores son las capacidades de aprendizaje del individuo que lo sustenta. En este sentido, existe un consenso en la literatura actual de que los procesos de aprendizaje y memoria se traducen en modificaciones en las conexiones entre los circuitos neurales de determinadas áreas cerebrales, los cuales pueden tener, como consecuencia, la producción de cambios duraderos en la conducta de los organismos.

2.1. Clasificaciones de la memoria

La memoria puede clasificarse de acuerdo a distintos criterios (Morgado, 1998). Uno de ellos es la duración de la misma. Es decir, del tiempo durante el cual la información adquirida es accesible al recuerdo. Según dicho criterio, se ha propuesto la división de la memoria en:

- **Memoria a corto plazo.** Se trata de una memoria restringida en cuanto a la cantidad de información que puede sustentar, y que únicamente persiste durante un breve período de tiempo después del aprendizaje. Por ejemplo, la memoria que se retiene, generalmente, de un número de teléfono que únicamente se necesita utilizar puntualmente. Debemos indicar que existe un tipo de memoria particular, que podría incluirse en esta categoría, y que ha recibido una especial atención en la literatura científica. Nos referimos a la denominada *memoria de trabajo*. Esta memoria hace referencia al mantenimiento y manipulación temporal de información necesaria para realizar actividades cognitivas complejas, como comprender, razonar o aprender.
- **Memoria a largo plazo.** Es un sistema para almacenar una gran cantidad de información durante un tiempo ilimitado. Por tanto, es una memoria estable y duradera, muy poco vulnerable a las interferencias. Por ejemplo, es la que sustenta el aprendizaje de nuestro idioma o el de montar en bicicleta. En relación con este tipo de memoria, y en contraposición con el concepto de *memoria de trabajo*, se encuentra el de *memoria de referencia*, el cual hace alusión a un tipo de memoria más permanente, producida por la exposición a condiciones consistentes. El proceso por el que una memoria a largo plazo, se almacena a largo plazo, se denomina '*consolidación*' de la memoria. Durante dicho período, tienen lugar los mecanismos celulares y moleculares del almacenamiento de la memoria, y se han descrito numerosos tratamientos experimentales, cuya aplicación puede interferir con los mismos, produciendo, como resultado, la inhibición de la memoria a largo plazo. Entre dichos tratamientos, se encuentran diversos tipos de compuestos farmacológicos, así como otros procedimientos, como los choques electroconvulsivos o la hipotermia.

Entre un tipo y otro de memoria, algunos investigadores, reconocen la existencia de la denominada **Memoria Intermedia**. Se trata de un sistema que mantiene la información durante un número de horas variable, pero no prolongado, después del aprendizaje. Por ejemplo, algunos contenidos de información que únicamente se recuerdan de forma transitoria, como, por ejemplo, el lugar donde se ha estacionado el coche en el aparcamiento de un gran centro comercial.

Diversos estudios experimentales han sugerido que, para que llegue a formarse una memoria a largo plazo, la información debe atravesar, previamente, las dos fases anteriores. Es decir, la idea es que la formación de la memoria seguiría un curso temporal, desde una forma breve e inestable, que tiene lugar inmediatamente después del aprendizaje, hasta una forma duradera y estable. Por tanto, los mecanismos neurales responsables de la formación de una memoria a largo plazo, dependerían de la producción, previa, de los mecanismos celulares y moleculares que sustentan la memoria a corto plazo. No obstante, algunos autores han propuesto que los mecanismos neurales implicados en cada fase, serían independientes unos de otros. Esta disputa, que no se ha resuelto aún totalmente, cuenta, sin embargo, con un número mayor de evidencias a favor de la primera de las dos ideas expuestas; es decir, en apoyo de que la transferencia de la información a largo plazo depende, en gran medida, de la ocurrencia de los mecanismos que median la memoria a corto plazo (DeZazzo y Tully, 1995).

Por otra parte, debemos también aludir a otro tipo de clasificaciones de la memoria, cuyo criterio se encuentra relacionado con los contenidos o procesos requeridos, en cada caso, en función del tipo de información que se almacena. Squire (1987) propuso una división general, que diferencia entre dos tipos de memoria, la memoria declarativa y la memoria no declarativa, también denominada implícita.

- **La Memoria declarativa (explícita o relacional)** se encarga de almacenar datos y sucesos. Puede definirse como la memoria que codifica información acerca de acontecimientos biográficos y sobre el conocimiento de hechos; es decir, es la que sustenta recuerdos deliberados y conscientes sobre el conocimiento del sujeto acerca del mundo y de sus propias experiencias. Puede adquirirse con una sola experiencia e inducirse su recuerdo de manera intencionada, o mediante el contacto con algún estímulo evocador. Este último caso (al igual que ocurre con la memoria implícita) es particularmente evidente en las memorias cuyo contenido tiene una fuerte carga emocional.

No obstante, las memorias declarativas no presentan una única entidad. Diversos autores admiten su división en otras dos categorías, la memoria episódica y la memoria semántica (Tulving, 1983).

La *Memoria episódica* almacena la información relativa a distintos tipos de sucesos experimentados a lo largo de la vida. De este modo, los datos autobiográficos se organizan de acuerdo a su ocurrencia temporal. Sin embargo, la evocación de la *Memoria semántica* no requiere guiarse por marcas temporales. Es decir, la información se retiene sin necesidad de apoyarse en datos relacionados con el momento en que tuvo lugar su adquisición. Es la que retiene la información sobre hechos, conceptos, u otros datos acerca del conocimiento del mundo.

- **La Memoria no declarativa (implícita o procedimental)**, es una memoria 'automática', que está relacionada con el desarrollo de habilidades y otros procesos. El aprendizaje que da lugar a la memoria implícita suele contar con un proceso gradual de adquisición; es decir, su establecimiento no es inmediato, sino que se obtiene mediante la repetición de sus elementos, o la práctica. Entre las distintas categorías que se incluyen en este tipo de memoria, se encuentran

el aprendizaje no asociativo (habitación y sensibilización), el aprendizaje asociativo (condicionamiento clásico y operante) y el efecto *priming* (Squire, 1987).

La *Habitación* es el proceso por el que una respuesta refleja disminuye, o pierde intensidad, ante la presentación repetida de un estímulo. Se trata de la forma de aprendizaje más generalizada que existe, tanto en la naturaleza, como en la vida cotidiana. Por ejemplo, la reducción progresiva a mostrar un reflejo de orientación de la cabeza, ante la repetición de un mismo tipo de sonido.

La *Sensibilización* consiste en el incremento en la emisión de una respuesta ante determinado tipo de estímulos, que ocurre tras la exposición a experiencias de signo aversivo o nocivo. Por ello, se puede considerar la sensibilización como una respuesta defensiva, de carácter adaptativo.

El *Condicionamiento Clásico*, como se indicó anteriormente, fue descrito por Pavlov. El aprendizaje consiste en la asociación entre dos estímulos, uno de ellos originalmente neutro y otro (EI: estímulo incondicionado), cuya presencia es capaz de inducir en el sujeto la emisión de una respuesta refleja (RI: respuesta incondicionada). La presentación asociada de ambos determina que el estímulo neutro se convierta en un estímulo condicionado (EC), capaz de producir en un futuro, por sí mismo, una respuesta similar a la RI, denominada en este caso respuesta condicionada (RC). Gracias a este tipo de aprendizaje, el individuo cuenta con un mecanismo idóneo para el establecimiento de predicciones sobre las relaciones existentes entre distintos estímulos, lo que le otorga un indudable valor adaptativo.

El *Condicionamiento Operante* (o *Instrumental*) remonta sus orígenes a Thorndike, si bien, quien lo desarrolló de forma exhaustiva, fue Skinner. Este condicionamiento se basa en la asociación entre una conducta y un refuerzo. Un refuerzo es un estímulo, generalmente agradable o placentero, que aumenta la probabilidad de que el individuo emita la conducta que produjo inmediatamente antes de haber obtenido el refuerzo como tal. Asimismo, el aprendizaje puede estar motivado por la aparición de un castigo, en lugar de un refuerzo, en cuyo caso, el individuo aprenderá a inhibir la emisión de la conducta que es seguida por dicho tipo de estimulación negativa o aversiva. En definitiva, mediante este tipo de condicionamiento, el individuo aprende a emitir o a inhibir una conducta en función de las consecuencias positivas (refuerzo) o negativas (castigo) respectivamente, que produce sobre un organismo. El aprendizaje de este tipo de asociaciones (entre la conducta y sus consecuencias) suele producirse de forma gradual, a través de la vivencia de diversos ensayos.

Por último, el *Efecto Priming*, consiste en la facilitación de la ejecución de una tarea inducida por la previa exposición a los elementos o componentes de la misma. Esta facilitación tiene lugar sin que para ello sea necesario que el sujeto recuerde o reconozca tales elementos.

2.2. Memoria y plasticidad sináptica

A lo largo del siglo XX, se han ido sumando diversas evidencias indicativas de que las neuronas no son células rígidas, sin capacidad para adaptarse a circunstancias cambiantes, como se pensó inicialmente, sino elementos que presentan la propiedad de modificarse. Dicha propiedad se ha denominado en la literatura científica con el nombre de **Plasticidad Neural**. Se trata de un concepto estrechamente ligado a las ideas actuales sobre los procesos neurobiológicos implicados en la adquisición y almacenamiento de la información. Desde este punto de vista, podemos decir que los mecanismos de la memoria pueden traducirse en cambios en cualquiera de los elementos neurales

implicados en el procesamiento de la información; cambios que tendrán lugar como consecuencia de la actividad neural inducida por tal procesamiento (Sánchez Andres, 1998). Al hablar de elementos, incluimos distintos niveles, desde una sinapsis hasta un núcleo, o un área cerebral completa.

Las investigaciones llevadas a cabo a lo largo del pasado siglo han dado lugar a la idea de que la formación de una memoria duradera debe incluir algún tipo de cambio en la estructura de los circuitos neuronales, lo que implica, que se produzcan modificaciones a nivel de los contactos sinápticos existentes entre las neuronas. Dichas modificaciones pueden lograrse como resultado de un incremento en el número de sinapsis, como propuso S.R. y Cajal, a principios del siglo XX, o mediante la modificación de las características funcionales de las sinapsis existentes, de acuerdo con la idea desarrollada por Hebb (1949), a la que hice referencia anteriormente. Es decir, con este tipo de planteamientos, lo que se ha ligado de forma generalizada al concepto de memoria, es el de **Plasticidad Sináptica**.

Ambos tipos de mecanismos de plasticidad sináptica han sido objeto de intensa actividad investigadora, habiéndose encontrado evidencias de que los dos tipos pueden ocurrir tras el sometimiento de los individuos a distintos tipos de aprendizaje. En concreto, se han encontrado incrementos en el número de sinapsis mostradas por animales previamente entrenados en diversas pruebas de aprendizaje (Stewart y Rusakov, 1995; Andersen y Soleng, 1998; Ramirez-Amaya y cols., 1999). De acuerdo con el modelo de Hebb, los cambios registrados en la eficacia sináptica de un circuito neural determinado constituirán una "huella de memoria" de la información adquirida. Debemos señalar, además, que la regla hebbiana asentó las bases para explicar el aprendizaje de tipo asociativo, a nivel neural; en concreto, la coincidencia de actividad en la neurona presináptica, con la actividad en la neurona postsináptica, sería la clave para que se reforzara la conexión sináptica entre ambas. Dado el atractivo de esta hipótesis, numerosas investigaciones se han dirigido desde su formulación a abordar su viabilidad, así como la búsqueda de posibles mecanismos neurales capaces de producir, de forma persistente, una potenciación o estrechamiento de las sinapsis. Fruto de dichas investigaciones, se descubrió en la década de los 70, un modelo electrofisiológico que ejemplifica dicha hipótesis, y que ha sido objeto de un gran interés en el área de la neurobiología de la memoria, el denominado '*potenciación a largo plazo*' o LTP (del inglés '*long-term potentiation*').

2.2.1. Modelo de la LTP

Como se señaló anteriormente, el interés por los procesos de plasticidad sináptica y su relación con el aprendizaje y la memoria se extiende a lo largo de las últimas décadas (Maren y Baudry, 1995). Aunque el hipocampo se había relacionado, desde que se realizaron una serie de trabajos en pacientes humanos en la década de los 50, con los procesos de memoria (Nadel y Moscovitch, 1997), no se obtuvieron pruebas directas de su capacidad para presentar mecanismos de plasticidad sináptica hasta la década de los 70. Bliss y Lomo (1973), experimentando en el hipocampo de conejos, encontraron evidencias a favor de la existencia de un mecanismo de potenciación de la transmisión sináptica con propiedades hebbianas. Este fenómeno, conocido como '*potenciación a largo plazo*' o LTP (del inglés '*long-term potentiation*'), consiste en el incremento duradero de una respuesta postsináptica ante un estímulo presináptico determinado. Su inducción se consigue mediante la aplicación de estimulación eléctrica de alta frecuencia en una vía presináptica, y se mide mediante el registro de la actividad presentada por la vía postsináptica correspondiente, ante la estimulación subsiguiente con un estímulo simple. Es decir, técnicamente, se requieren al menos dos electrodos, uno situado en la vía de estimulación, y el otro colocado en la vía de registro.

La LTP rápidamente despertó un gran interés por varias razones. En primer lugar, porque se trata de un mecanismo claramente hebbiano; aquellas sinapsis que se activan de forma coincidente, resultan

potenciadas, mientras que las sinapsis que se activan sin presentar una sincronía, no son potenciadas. En segundo lugar, se descubrió, inicialmente, en el hipocampo, y dada la estrecha relación de esta región con los procesos de aprendizaje y memoria, se constituía en un candidato idóneo para mediar, dichos procesos, a nivel celular. Y, además, es un fenómeno que sucede en una escala temporal suficientemente larga (existen evidencias de que el fenómeno puede mantenerse a lo largo de varias semanas, cuando se induce en el animal in vivo, así como varias horas, cuando tiene lugar en rodajas de hipocampo mantenidas *in vitro* mediante técnicas de cultivos) para permitir hipotetizar su implicación en los procesos de almacenamiento de la memoria.

En lo que respecta a los mecanismos celulares y moleculares implicados, tanto en la inducción, como en el mantenimiento de la LTP, son muchos los trabajos que se han desarrollado y que han permitido establecer toda una cadena de sucesos bioquímicos, moleculares y celulares, que ocurren en distintos momentos tras la inducción inicial del fenómeno. Puesto que la mayor parte de ellos, se han encontrado también en distintos modelos animales de aprendizaje y memoria, se incluirá a continuación un breve resumen de los mismos.

Entre los elementos sinápticos implicados con mayor frecuencia en la LTP, se encuentra el neurotransmisor glutamato, así como su acción a través de los receptores postsinápticos tipo AMPA (ácido α -amino-3hidroxi-5metil-4-isoxazolepropionóico) y NMDA (N-metil-D-aspartato). En particular, el receptor de NMDA presenta unas características peculiares que le dotan particularmente para mediar los procesos de plasticidad propuestos por la regla hebbiana. En condiciones normales, su canal iónico de calcio se encuentra bloqueado por un ión de magnesio (Mg^{+2}), que no permite el paso de los iones de calcio. En dichas circunstancias, la unión de glutamato al receptor NMDA no ejerce ningún tipo de efecto. Para que pueda actuar, se requiere la despolarización simultánea de la membrana postsináptica, que permita la expulsión del ión Mg^{+2} del canal iónico y, por tanto, el influjo de Ca^{+2} . En consecuencia, dicho mecanismo entrará en acción en ocasiones en las que, por ejemplo, se produzca una fuerte estimulación presináptica capaz de liberar un gran número de moléculas de glutamato que, a su vez, sean capaces de activar un alto número de receptores AMPA y, por tanto, de producir una despolarización en la neurona postsináptica.

Así pues, el siguiente elemento importante en la cadena bioquímica de sucesos es el incremento en la concentración de Ca^{+2} en el interior de la neurona postsináptica. Ello dará lugar a la activación de toda una serie de cadenas de segundos mensajeros a nivel postsináptico, habiéndose implicado varias de estas cadenas en el mantenimiento de la LTP (Bliss y cols., 1993). Entre dichas cadenas, se encuentran las iniciadas por la activación que produce el ión Ca^{+2} sobre diversas proteínas quinasas (PKC, CaMKII, etc.), cuyos efectos se traducen en la fosforilación de diversos mediadores transcripcionales que, al modular la expresión génica, permiten el mantenimiento sostenido del fenómeno de potenciación sináptica.

Además, algunos estudios han propuesto que se produciría, a nivel postsináptico, un mensajero retrógrado, capaz de enviar una señal a la neurona presináptica para que ésta libere una mayor cantidad de neurotransmisor (glutamato). Entre los posibles mensajeros, se han propuesto el óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono (CO) (Bliss y cols., 1993; Schuman y Madison, 1991; Hölscher, 1997).

Finalmente, el establecimiento de la LTP a largo plazo, depende de la síntesis de nuevas proteínas. Entre las proteínas implicadas, se ha propuesto un papel de las moléculas de adhesión celular (CAMs), en concreto NCAM y L1, en el mantenimiento de la LTP (Maren y Braudry, 1995; Lüthi y cols., 1994; Ronn y cols., 1995; Muller y cols., 1996). Estas moléculas participan en fenómenos de reconocimiento y adhesión celular, por lo que son indudablemente candidatos a participar en los

procesos de plasticidad sináptica asociados, tanto a la LTP, como a los procesos de aprendizaje y memoria.

2.3. Modelos animales para el estudio de los mecanismos neurales implicados en los procesos de aprendizaje y memoria

Dada la dificultad que implica diseccionar cambios neurales puntuales en el cerebro de un organismo complejo, un gran número de trabajos han utilizado modelos simples de animales, como son los invertebrados, entre los que se encuentran los moluscos y las moscas (Sánchez-Andrés, 1998). La aproximación al estudio de los mecanismos biológicos del aprendizaje y la memoria en modelos simples presupone la conservación evolutiva de éstos para funciones análogas entre especies; es decir, en cierto modo, implica asumir que los mecanismos investigados en una determinada modalidad de aprendizaje observada en un animal simple (junto a la sencillez de su sistema nervioso) subyacen a la misma modalidad de aprendizaje en un animal más complejo. A continuación, expondremos los principales hallazgos obtenidos utilizando modelos de aprendizaje en animales simples, como los moluscos gasterópodos *Aplysia* y *Hermisenda*, o los insectos, como la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. Posteriormente, abordaremos los estudios llevados a cabo en modelos de animales más complejos, como son los vertebrados, y puesto que la gran mayoría de los estudios se han realizado en roedores (ratas y ratones), nos referiremos exclusivamente a los modelos de aprendizaje desarrollados para el estudio de los mecanismos de la memoria en estos animales.

2.3.1. Aprendizaje en *Aplysia californica*

Uno de los modelos de aprendizaje desarrollado en moluscos, basado en la retirada de la branquia del caracol marino *Aplysia californica*, ha sido extensamente estudiado por el grupo de Kandel (1986). En estos animales, el reflejo de retirada de la branquia o sifón (pequeño órgano tubular que sirve para expulsar agua) se encuentra en el ganglio abdominal. Este ganglio, está constituido por un pequeño número de neuronas sensoriales (activadas mediante estímulos táctiles), que sináptan sobre unas pocas motoneuronas (encargadas de ejecutar el movimiento de retracción). Dicho reflejo responde tanto a formas simples de aprendizaje implícito no asociativo (como la habituación y la sensibilización), como al aprendizaje asociativo del tipo condicionamiento clásico.

El estudio de estas formas de aprendizaje ha permitido identificar algunos de los cambios sinápticos que subyacen a la formación de la memoria (Kandel y cols., 1986; Abel y Kandel, 1998). En el caso de la 'habituación' del reflejo (que consiste en la reducción de la respuesta ante la aplicación repetida de estimulación táctil) se traduce, a nivel neural, en una considerable depresión de la eficacia sináptica. Como mecanismo responsable, se ha señalado la reducción en la liberación de glutamato desde la terminal presináptica.

Por el contrario, la 'sensibilización' del reflejo está asociada, en un primer momento, a una facilitación sináptica, en la que la acción de la serotonina entre otros mecanismos, actúa sobre la neurona presináptica, induciendo en ella un aumento en la liberación de glutamato. Para ello, la serotonina actúa directamente sobre el proceso de exocitosis, así como a través de la facilitación del cierre de canales de potasio, cuyo resultado es la prolongación del potencial de acción y, en consecuencia, el aumento en la entrada de calcio al interior de la célula a través de los canales de calcio. Además, también induce la activación de una cadena de segundos mensajeros que, como resultado, facilita los procesos de liberación de glutamato de la terminal presináptica.

En lo que respecta al 'condicionamiento clásico', su inducción tiene lugar mediante la aplicación de un estímulo condicionado (EC) en el manto (estimulación táctil) inmediatamente antes de la aplicación de un estímulo incondicionado (EI) en la cola (choque eléctrico). Si esta asociación EC-EI, cuyas proyecciones convergen sobre interneuronas facilitadoras, se produce repetidamente, las neuronas sensoriales, se activan por el EC, produciéndose una facilitación presináptica progresivamente mayor.

2.3.2. Aprendizaje en *Hermisenda*

Alkon (1983) propuso un modelo simple en otro molusco marino, pequeño y carnívoro, llamado *Hermisenda*, con el fin de estudiar las bases neurales implicadas en el aprendizaje asociativo. Entre las peculiaridades de *Hermisenda*, debemos destacar que su sistema nervioso central está constituido por un grupo de ganglios y, como ocurre generalmente en los moluscos marinos, sus ojos no migran a los extremos de las antenas, sino que se encuentran próximos a los ganglios cefálicos, pudiendo detectar la luz a través de la piel, transparente, del dorso. Los ojos se encuentran muy próximos a las vesículas estatocísticas, que son órganos vestibulares con una proyección de cilios al interior, y que proporcionan al animal información sobre vibraciones y sobre su situación espacial. La proximidad de ambos órganos sensoriales, los ojos y los estatocísticos, llevó a Alkon y otros investigadores a plantear la existencia de posibles interacciones sinápticas entre sus proyecciones axónicas.

Entre las cuestiones abiertas, se planteó la hipótesis de que dicha interacción fuera capaz de generar un comportamiento aprendido. En condiciones control, al aplicar un estímulo luminoso, *Hermisenda* se dirige hacia ella (fototropismo positivo). Sin embargo, en condiciones de oscuridad, la estimulación táctil de sus estatocísticos mediante la aplicación de vibraciones, induce una retracción en estos animales. Ahora bien, cuando se emparejan los dos estímulos (luz y vibraciones) en una secuencia apropiada, durante un cierto número de ciclos, aparece en ellos una nueva respuesta ante la presencia únicamente de luz, opuesta a la observada en condiciones basales; es decir, una retracción (fototropismo negativo). Por tanto, este tipo de experimentos sentaron las bases para deducir que el molusco *Hermisenda* desarrolla así un aprendizaje asociativo, que consiste en el aprendizaje de que la presencia de luz antecede a la de las vibraciones, por lo que estos animales pasan a responder ante el primer estímulo con la respuesta propia del segundo.

2.3.3. Aprendizaje en *Drosophila melanogaster*

En la década de los 70, se propuso que la mosca *Drosophila melanogaster* era capaz de aprender. Posteriormente, Dudai y cols. (1983) desarrollaron en estos animales un modelo de aprendizaje para intentar profundizar en los mecanismos genéticos de la memoria. Se pudo establecer que estas moscas son capaces de discriminar olores, así como de mostrar un tipo de aprendizaje asociativo olfatorio. Para ello, se desarrolló una técnica experimental que ofrecía a las moscas la posibilidad de entrar en dos compartimentos distintos. En cada uno de ellos, se coloca un odorígeno distinto. Cuando las moscas entran en uno de los dos compartimentos, reciben un choque eléctrico. Sin embargo, si entran en el otro, no les sucede nada. De este modo, las moscas son capaces de aprender a asociar un olor con la descarga eléctrica, y a evitar, en un futuro, entrar en el compartimento en el que reciben el castigo.

Con el objeto de estudiar los mecanismos genéticos de este aprendizaje, se han producido distintos tipos de moscas mutantes, generando líneas de sujetos genéticamente idénticos con mutaciones en el cromosoma sexual X. Algunos de estos mutantes no sólo mostraban dificultad para aprender a

asociar los olores a las descargas eléctricas, sino también para aprender otras tareas. (Tully y cols., 1996; Dudai y cols., 1983).

Si bien este tipo de estudios han permitido avanzar considerablemente en algunos de los genes implicados en los procesos de aprendizaje (fundamentalmente en los involucrados en las cascadas de segundos mensajeros), el modelo de *Drosophila melanogaster* plantea otra serie de problemas experimentales para abordar los mecanismos de la memoria, debido a que el sistema nervioso de estos animales es muy compacto, y ello dificulta enormemente el análisis celular.

2.3.4. Modelo de evitación pasiva en pollos de un día de edad

Este modelo ha sido ampliamente estudiado por el grupo de Rose (1991). Se basa en la inhibición de la tendencia innata que muestran los pollitos recién nacidos a picotear los pequeños objetos brillantes de su entorno. El entrenamiento consiste en ofrecerles una pequeña bolita, impregnada de una sustancia aversiva (Metilntranilato- MeA). Al picotearla, los pollitos emiten una clara respuesta de desagrado y miedo y, en situaciones sucesivas, evitan picotear objetos de las mismas características, aunque en tales ocasiones no se encuentren humedecidos en ninguna sustancia aversiva.

La versión estandar de este test se llevó a cabo con una sustancia aversiva (MeA) al 100%, y se observó que los pollitos entrenados con este protocolo conseguían mantener una memoria para la respuesta de evitación durante varias semanas (Cherkin, 19X6; Sandi y Rose, 1994a). Sin embargo, se comprobó que si el MeA se diluía al 10%, los pollitos únicamente mantenían la memoria durante unas horas (aproximadamente 9 horas), pero a partir de las 24 horas, olvidaban. Así pues, se trata de un modelo de memoria en el que la respuesta de evitación se establece, o no, en una memoria duradera, dependiendo de la intensidad del estresor (Sandi y Rose, 1994a).

Este modelo de aprendizaje de evitación pasiva en pollos ha sido ampliamente utilizado para estudiar los mecanismos neurales asociados a los procesos de aprendizaje y memoria, habiéndose identificado toda una cascada de sucesos bioquímicos tras el entrenamiento (Rose, 1991; Stewart y Rusakov, 1995).

2.3.5. Modelo de condicionamiento del miedo en roedores

Este modelo se realiza generalmente en roedores, bien sean ratas, o ratones, aunque también puede inducirse en un amplio número de especies animales, incluido el hombre (LeDoux, 2000). Consiste en la asociación de un estímulo específico que produce miedo, con un estímulo en principio neutro. Después de varios ensayos (o incluso con sólo un ensayo), el estímulo neutro es capaz por sí mismo de generar la respuesta de miedo, adquiriendo la propiedad de un estímulo condicionado (Weinberger, 1965). Esta respuesta de miedo se manifiesta conductualmente con la interrupción de toda conducta, produciéndose una inmovilización, conocida en la literatura en lengua inglesa como respuesta de *freezing*. Simultáneamente, se producen una serie de respuestas autonómicas condicionadas, como el aumento de la tasa cardíaca, la hipoalgesia, la potenciación de respuestas de reflejo, o la activación del eje HHA (Lennartz y Weinberger, 1992). Entre las modalidades más ampliamente utilizadas, se encuentra el 'condicionamiento del miedo a un estímulo sensorial' (en el que el EC es generalmente un tono, aunque puede ser una luz, u otro) y el 'condicionamiento del miedo al contexto' (en el que el EC es todo el entorno en el que el animal experimenta el EI que induce miedo). Mientras que la lesión del hipocampo interrumpe únicamente la adquisición del

condicionamiento del miedo al contexto, la lesión de la amígdala inhibe ambas modalidades de condicionamiento (sensorial y al contexto) (LeDoux, 2000).

También es importante indicar, en el contexto de este trabajo, que este modelo de condicionamiento del miedo es sensible a la intensidad del estresor (EI). Es decir, el nivel de condicionamiento que adquieren los animales presenta una relación lineal con la intensidad de choque eléctrico administrado durante el entrenamiento, al menos para intensidades que varían en el rango de 0.2-1 mA (Fanselow y Bolles, 1979; Cordero y cols., 1998).

2.3.6. Modelo de aprendizaje de orientación espacial en el laberinto acuático de Morris en roedores

Este modelo de aprendizaje espacial es ampliamente utilizado en roedores. Lo desarrolló R.G.M. Morris (Morris y cols., 1982). Básicamente, consiste en una piscina circular de diámetro variable, según el equipo de investigación que la utilice, si bien en ratas, el diámetro aconsejable se encuentra en torno a los 2 m. Para su utilización, la piscina se llena de agua hasta un cierto nivel, suficiente para cubrir una plataforma, que permanece así ligeramente sumergida y, por tanto, no visible para los animales. El roedor debe aprender a nadar hacia esa plataforma guiándose por claves visuales localizadas en el entorno exterior de la piscina (Morris y cols., 1982).

Este modelo ha permitido estudiar multitud de preguntas relacionadas con los mecanismos neurobiológicos asociados al aprendizaje espacial. Entre los hallazgos mejor establecidos, se encuentra el hecho de que las lesiones de hipocampo interfieren con la adquisición de este aprendizaje (Morris y cols., 1982), así como la observación de que la administración de un antagonista de los receptores de NMDA también impide dicho aprendizaje (Morris y cols., 1986). De algún modo, este tipo de resultados ha ligado a los procesos implicados en el aprendizaje de esta tarea con los procesos neurales implicados en el establecimiento de la LTP; si bien, este tipo de conclusiones han suscitado una controversia considerable en los últimos años (Stevens, 1998; Martin y cols., 2000).

Al igual que los modelos anteriores, esta tarea de aprendizaje también es susceptible de modulación mediante la variación de la intensidad del estresor; es decir, del EI, que en este caso es la temperatura del agua. Así, se ha mostrado que las ratas entrenadas a 19°C retienen mejor la memoria para esta tarea que las ratas entrenadas a 25°C (Sandi y cols., 1997).

2.4. Áreas cerebrales implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria

La mayor parte del conocimiento disponible acerca del papel funcional de las distintas estructuras cerebrales en los procesos de aprendizaje, memoria y recuerdo, se ha obtenido a partir de los estudios de lesiones. Estudios realizados tanto en animales, como en humanos, habiéndose obtenido en estos últimos, información valiosísima a partir de casos clínicos de personas que presentaban daño en áreas más o menos localizadas del cerebro, o bien a las que se les había practicado distintos tipos de operaciones quirúrgicas. Dicha información ha podido, además, ser estudiada en mayor profundidad en animales de investigación, en los que las lesiones se pueden realizar de forma más específica para evaluar la implicación funcional de las distintas regiones cerebrales en los procesos cognitivos.

Por otra parte, en las últimas décadas se ha avanzado considerablemente en otros dos tipos de técnicas, electrofisiológicas y de neuroimagen, que han aportado importantes datos complementarios para comprender este problema. En particular, las técnicas de neuroimagen, como la Resonancia

Magnética Nuclear Funcional (RMNf) y la Tomografía por Emisión de Positrones (TEP), aplicadas a sujetos humanos, son hoy en día una fuente constante de resultados que, complementados con los obtenidos en lesiones, están permitiendo desarrollar un conocimiento integrado del modo cómo funciona el cerebro para adquirir, almacenar y recuperar información.

A continuación, desarrollaremos brevemente las ideas actuales acerca del papel funcional de las principales áreas cerebrales implicadas en dichos procesos mnemónicos.

2.4.1. Lóbulo temporal medial

Una de las áreas cerebrales que mayor atención ha recibido en relación con los procesos de memoria, el hipocampo, se sitúa en el lóbulo temporal medial. Las primeras evidencias que apuntaron la posibilidad de la importancia de esta estructura partieron de un famoso caso clínico obtenido en un paciente llamado HM (Scoville y Milner, 1957; Corkin, 1984). Este paciente sufrió una ablación bilateral de diversas estructuras del lóbulo temporal medial (además del hipocampo, incluye diversas áreas, como la corteza entorrinal, la amígdala, el subículo y la corteza parahipocampal), que se vio seguida por un profundo problema de amnesia anterógrada; es decir, con una incapacidad para formar nuevas memorias duraderas. Posteriormente, tanto estudios de lesiones, como estudios de neuroimagen, han apoyado la implicación de las estructuras del lóbulo temporal medial en la transferencia de la información a una memoria a largo plazo (Tulving y cols., 1994). En particular, los estudios de lesiones han caracterizado este déficit amnésico, como circunscrito a la formación de memorias de tipo declarativo, permaneciendo las capacidades de aprendizaje implícito, así como de memoria a corto plazo, considerablemente intactas.

Como señalábamos anteriormente, de entre las distintas estructuras que comprenden el lóbulo temporal medial, el **hipocampo** se considera como un área particularmente importante en la formación de la memoria (Eichenbaum, 1992; 2000). De hecho, una gran parte de los estudios realizados con animales de investigación, se han centrado en evaluar el papel de esta estructura, habiéndose obtenido evidencias indicativas de su implicación en procesos de orientación espacial (Olton y cols., 1979; Whishaw y Jarrard, 1996), así como en la integración de distintos elementos pertenecientes a un contexto (Wallenstein y cols., 1998). Se ha propuesto que el hipocampo actuaría como un almacén temporal de la información que, en caso de almacenarse de forma duradera, sería transferida a otras regiones cerebrales, fundamentalmente la corteza cerebral.

Uno de los motivos por los que el hipocampo podría desempeñar una función central en los procesos de memoria, es su patrón de conectividad recíproco con diversas estructuras. De hecho, recibe aferentes, entre otras estructuras, de la amígdala, de todas las áreas de las cortezas sensorial y motora de asociación, y de las estructuras implicadas en el condicionamiento clásico.

Otra de las estructuras pertenecientes al lóbulo temporal medial, que se ha implicado de forma particular en los procesos cognitivos, es la **amígdala**. Se trata, en realidad, de un complejo formado por un grupo de núcleos, que se localizan en la porción rostral medial del lóbulo temporal. Los núcleos amígdalinos están altamente interconectados entre sí y con el resto de las estructuras límbicas, como el tálamo, el hipotálamo, la formación hipocámpal y la corteza cerebral. Se pueden dividir en tres grupos diferentes desde el punto de vista funcional. El primer grupo lo forma la amígdala córticomedial, que está más implicada en la olfacción y en las funciones directamente relacionadas con el hipocampo. Los dos grupos restantes, el núcleo central y el núcleo basolateral, son los más relevantes para el procesamiento de la información emocional.

El núcleo *central* recibe una gran cantidad de información sensorial a través del núcleo basolateral, y es el principal emisor de proyecciones de la amígdala, principalmente a núcleos troncoencefálicos, como la sustancia gris periacueductal, el núcleo parabranchial, el núcleo del tracto solitario y el núcleo motor dorsal del vago. Se ha relacionado con la 'expresión' de las emociones. El núcleo *basolateral* recibe aferencias de las cortezas de asociación frontal, temporal y parietal, y está implicado, de forma particular, en procesos de asociación sensorial y conductual. Evidencias recientes muestran la relación de esta estructura con los procesos de aprendizaje motor.

En los últimos años, muchos investigadores le han dado un gran peso al papel de la amígdala en los procesos de memoria, tanto en la memoria explícita, como en la memoria implícita. Entre los distintos núcleos de la amígdala, parece ser que el núcleo basolateral está involucrado de modo crucial en la modulación de la memoria declarativa que ocurre cuando la información contiene una alta carga emocional (Cahill y McGaugh, 1998). Aparte de un amplio número de estudios en animales que apoyan esta idea (McGaugh y cols., 1996; Roozendaal, 2000), estudios clínicos y de neuroimagen realizados en humanos también apuntan en el mismo sentido (Cahill y cols., 1996; Phelps y Anderson, 1997). La idea es que la activación de la amígdala durante el procesamiento de ciertos tipos de información asociados a una activación emocional, potenciaría el almacenamiento de dicha información en una memoria duradera y vívida.

Ahora bien, otro importante grupo de trabajos ha relacionado la amígdala con la memoria implícita y, no solamente con su modulación, sino, de forma particular, con su almacenamiento (LeDoux, 2000). Se trata del grupo de trabajos que ha explorado el papel de esta estructura en el condicionamiento del miedo, en los que se ha podido observar que la lesión de esta estructura interfiere con la adquisición de dicha conducta. Además, estudios electrofisiológicos han confirmado que tras entrenar animales en una prueba de condicionamiento del miedo asociado a un tono, se observa en ellos un fenómeno de LTP en la amígdala al presentarles posteriormente con el sonido (EC). Por otra parte, estudios de neuroimagen realizados en humanos también han apoyado la participación de la amígdala en este tipo de aprendizaje implícito (Buchel y cols., 1998).

2.4.2. Estructuras diencefálicas

La lesión de estructuras diencefálicas también ha sido implicada clásicamente en la producción de un síndrome de amnesia anterógrada sumamente similar al producido por la lesión de las estructuras del lóbulo temporal medial. Las regiones diencefálicas incluyen los cuerpos mamilares y ciertos núcleos talámicos. Cuando se encuentran lesionadas, como ocurre por ejemplo en el síndrome de *Korsakoff*, los pacientes presentan una incapacidad para transferir nueva información a una memoria a largo plazo, sin embargo conservan la capacidad de formar memorias a corto plazo, así como las correspondientes a aprendizajes de tipo implícito. Si bien, en un gran número de los casos, al síndrome de amnesia anterógrada, se suma un déficit de amnesia retrógrada, que se manifiesta como la incapacidad para recuperar recuerdos remotos.

Ahora bien, se ha cuestionado hasta qué punto tanto este déficit, como el anterógrado, son debidos al daño en estas estructuras o a la ruptura de sus conexiones con otras áreas implicadas de forma crítica en los procesos de memoria, como las proyecciones recíprocas con el hipocampo y con ciertas áreas frontales (Kopelman y cols., 1999).

2.4.3. La corteza cerebral

En la actualidad, se considera que la memoria declarativa es el resultado de la interacción entre regiones cerebrales pertenecientes a estructuras t́mporo-mediales o diencefálicas y zonas de la corteza cerebral. El hecho de que las lesiones producidas en dichas estructuras no eliminen los recuerdos más lejanos (Teng y Squire, 1999), ha llevado a proponer que la corteza cerebral podría ser el lugar donde se asientan las memorias una vez que se han establecido de forma duradera. Pero además, existen evidencias indicativas de la implicación de la corteza cerebral en el procesamiento y análisis de experiencias presentes, de modo que las distintas partes que la constituyen parecen actuar de forma especializada procesando diferentes características de la experiencia (a nivel perceptivo y cognitivo). En conclusión, la corteza cerebral contribuye y participa en las memorias de tipo declarativo, tanto a nivel de procesamiento de la información, como en su almacenamiento y recuperación (Gabrieli, 1998). A continuación, nos detendremos brevemente en el papel desempeñado en la función cognitiva por distintas partes de la corteza cerebral.

Una zona que ha recibido una especial atención, es la **corteza frontal y prefrontal**. Las lesiones en estas estructuras producen un déficit en la utilización de la denominada memoria 'estratégica' (Roberts y cols., libro), produciéndose un deterioro en procesos como: la recuperación temporal de los sucesos; el recuerdo de la fuente de la que se adquirió la información; la memoria de trabajo; y la modificación plástica de la conducta, cuando las estrategias apropiadas para la misma así lo requieran (Petrides, 1998).

Además, estudios recientes han otorgado un papel funcional a estas estructuras en la recuperación de la información o el recuerdo (Gabrieli, 1998). De hecho, la recuperación de memorias declarativas implica la realización de diferentes operaciones estratégicas, en función del modo en el que los recuerdos sean evaluados, manipulados, o transformados. Además, se ha propuesto que la activación de la corteza frontal del hemisferio derecho está relacionada con el recuerdo deliberado de memorias declarativas para distintos tipos de categorías (Nyberg y cols., 1995; Rugg y cols., 1996).

En conclusión, la corteza prefrontal parece ser responsable de la creación y mantenimiento de representaciones relacionadas que guían el pensamiento y la acción.

Por otra parte, la **corteza parietal** también se ha implicado en los procesos de memoria. Está relacionada con funciones sensoriales superiores y recibe proyecciones de todas las cortezas sensoriales. La lesión de la corteza parietal, debido a la convergencia que presenta de entradas sensoriales, dificulta gravemente el aprendizaje de tareas relacionadas con el entorno. Otros signos característicos de una lesión en esta región es la agnosia, que es la imposibilidad de reconocer objetos, o las anomalías en el orden espacial del esquema corporal, que tienen lugar a pesar de que las áreas sensoriales primarias permanezcan indemnes.

Además, si la lesión de la corteza asociativa tiene lugar en el hemisferio dominante, provoca alteraciones del lenguaje, incluyendo la aparición de afasias, así como alteraciones en las capacidades de cálculo matemático, y en procesos emocionales, atencionales y motores (fundamentalmente en la realización de movimientos aprendidos).

Por último, mencionaremos brevemente el papel de la **corteza temporal** en este tipo de funciones. La región temporal puede dividirse en región anterior o medial, implicada en funciones auditivas, y una región posterior que realiza funciones visuales. Diversos estudios, realizados en humanos, han coincidido en señalar la existencia de una marcada especificidad en la representación cortical de las memorias a largo plazo en esta corteza. La parte auditiva de la región temporal medial, juega un papel crítico en la memoria auditiva y en la discriminación y organización del lenguaje o sonidos

auditivos. Además, y preferentemente si las lesiones tienen lugar en zonas del lóbulo temporal izquierdo, inducen el síndrome conocido como anomia (incapacidad para nombrar objetos conocidos) o una pérdida selectiva de conocimiento de objetos pertenecientes a ciertos tipos de categorías (por ejemplo: seres vivos, minerales, vegetales, etc.) (Damasio y cols., 1996). Por lo tanto, las lesiones de esta zona suelen ir acompañadas de trastornos de lenguaje y alteraciones de la capacidad para mantener el orden temporal de los sonidos (memoria auditiva). Por otro lado, las lesiones en el lóbulo temporal anterior derecho pueden provocar un déficit en la memoria relacionada con la propia autobiografía (Kapur y cols., 1992).

En lo que respecta a la región temporal inferior, es importante señalar que recibe aferencias auditivas, visuales y emocionales. Se puede considerar como una derivación de la amígdala, el hipocampo y las áreas visuales. Sus funciones son la recepción, análisis y descripción de información implicada en la visión de estímulos complejos, así como en procesos de atención y de conducta guiada visualmente. Por lo tanto, las lesiones en esta región se acompañan de graves trastornos en las capacidades de discriminación visual, así como en los procesos de memoria asociados a las mismas.

2.5. Estrés y función cognitiva. Papel de los glucocorticoides

Papez, en 1937, propuso al sistema límbico como sustrato subcortical de las emociones y, puesto que el hipocampo es una estructura que conecta de forma recíproca con áreas de este sistema y con estructuras superiores, especuló que tanto la cognición como la emoción se afectarían mutuamente. Esta idea generó, muchos años después, una serie de investigaciones dirigidas básicamente a estudiar las relaciones entre la cognición y la emoción, tanto en humanos como en animales.

La transferencia de una información determinada a una memoria duradera es un proceso selectivo que requiere realizar decisiones importantes sobre:

- (a) qué información es más relevante y debe ser conservada en la memoria, seleccionándola entre toda la información disponible durante la experiencia de aprendizaje, y
- (b) la fuerza con que la información seleccionada debe ser almacenada (Sandi, 1998).

Este proceso se lleva a cabo durante el período de consolidación, que tiene lugar durante las horas subsiguientes al aprendizaje, y es susceptible de ser influido por algunas manipulaciones experimentales, como intervenciones farmacológicas que interfieran con la acción de ciertos tipos de neurotransmisores y hormonas (McGaugh, 1989).

2.5.1. Plasticidad sináptica y glucocorticoides

Las primeras evidencias indirectas indicativas de que los glucocorticoides podrían modular procesos neurales implicados en funciones cognitivas, se obtuvieron en el hipocampo, al estudiar la influencia del estrés en un modelo análogo a la LTP, conocido como PBP (del inglés '*primed burst potentiation*' que podría traducirse como "potenciación preparada de trenes de espiga") (Bennet y cols., 1991). El principio básico de la PBP consiste, al igual que la LTP, en la potenciación de la transmisión sináptica en el hipocampo inducida por una estimulación eléctrica inicial.

En estos estudios pioneros se observó que el incremento en los niveles circulantes de glucocorticoides inducido por el sometimiento a una situación de estrés inhibía considerablemente la

inducción de PBP y, sin embargo, facilitaba otros fenómenos también originados electrofisiológicamente, de depresión sináptica (Bennet y cols., 1991). Pero no sólo los niveles altos de glucocorticoides son negativos para la inducción de la PBP, la situación contraria también produce el mismo efecto. Es decir, la ausencia total de glucocorticoides, o niveles muy bajos de los mismos, son poco favorables para la inducción del fenómeno de PBP (Diamond y cols., 1992). Utilizando agonistas y antagonistas para cada tipo de receptor de glucocorticoides, MR y GR, Pavlides y cols. (1995) observaron que la relación existente, en el fenómeno de la LTP, entre glucocorticoides y potenciación sináptica es similar.

En conjunto, la serie de estudios llevados a cabo en estos dos modelos de potenciación sináptica mostraron que los corticosteroides modulan, siguiendo un efecto en U-invertida, la expresión de estos fenómenos. Así, tanto la eliminación, como concentraciones elevadas de glucocorticoides, resultan en la supresión de dicha potenciación en la transmisión hipocámpal, mientras que concentraciones correspondientes a niveles basales o de moderada activación facilitan la plasticidad sináptica (Lupien y McEwen, 1997).

Recientemente, se han reportado resultados interesantes en animales sometidos a una situación de estrés por novedad. Así, Xu y cols. (1997) aportaron evidencias de que, una vez inducida la LTP, su expresión a largo plazo puede interrumpirse si se sitúa a los animales en un ambiente novedoso, algo que puede considerarse como un estrés suave. La exploración del nuevo entorno inhibe la LTP si se realiza antes de que haya tenido lugar su establecimiento a largo plazo. En este estudio, dicha exposición fue efectiva si se efectuaba una hora tras la inducción de la LTP, pero no si se realizaba veinticuatro horas tras la misma. Aunque la exposición a un ambiente novedoso no se trate de un estrés de alta intensidad, es un estrés suficiente para producir un aumento en la liberación de glucocorticoides.

Finalmente, mencionaremos brevemente otro modelo de plasticidad sináptica, en el que recientemente se ha descubierto un papel interesante del estrés y los glucocorticoides, "la depresión a largo plazo" o LTD (del inglés '*long-term depression*'). A diferencia de la LTP, la LTD consiste en la disminución en la eficacia sináptica inducida por la estimulación eléctrica de baja frecuencia de las aferencias axónicas presinápticas. Pues bien, Xu y cols. (1998) han puesto de manifiesto que el estrés previo, además de inhibir la inducción de LTP, produce el efecto contrario sobre la LTD; es decir, la facilita. Es interesante señalar, en este contexto, que en este efecto se ha implicado la acción cerebral de los glucocorticoides.

2.5.2. Glucocorticoides, aprendizaje y memoria

Los sistemas fisiológicos implicados en la respuesta del organismo al estrés son potenciales moduladores de los procesos de formación de memoria (McGaugh, 1989; deWied y Croiset, 1991; McGaugh y cols., 1996; Sandi, 1998; Roozendaal, 2000). En los últimos años, un número creciente de trabajos han focalizado su atención en el papel que desempeñan las hormonas corticosteroides en la consolidación de la información adquirida para su almacenamiento a largo plazo.

Utilizando un modelo de aprendizaje de evitación pasiva en pollos de un día de edad (Cherkin, 1969), se ha propuesto a las acciones centrales de la corticosterona como uno de los mecanismos que participan en la formación de la memoria a largo plazo (Sandi, 1998). Los resultados obtenidos en dichos experimentos, implicaron a los glucocorticoides en la formación de la memoria a largo plazo para dicha prueba. Entre las evidencias obtenidas en tales estudios, cabe destacar:

- (1) la administración intracerebral de antagonistas específicos para cada uno de los dos tipos de receptores intracelulares de corticosteroides, MR y GR, inhibe la retención a largo plazo de la respuesta de evitación (Sandi y Rose, 1994a);
- (2) la administración intracerebral de corticosterona, hasta sesenta minutos después del entrenamiento, facilita el desarrollo de la memoria a largo plazo en una modificación de la tarea de aprendizaje (utilizando un estresor -estímulo gustativo- débil) que generalmente sólo se recuerda durante unas pocas horas (Sandi y Rose, 1994b);
- (3) las diferencias que se producen en el almacenamiento de la memoria a largo plazo como consecuencia del entrenamiento de los pollos con diferentes intensidades del EI en las dos versiones del aprendizaje de evitación pasiva (estímulo gustativo fuerte vs débil), muestran una relación con la liberación de corticosterona inducida durante la fase de entrenamiento. Es decir, sólo los pollos entrenados con el estímulo fuertemente aversivo (que son los que forman una memoria a largo plazo en un alto porcentaje, alrededor del 80%), muestran incrementados sus niveles de corticosterona después del entrenamiento, mientras que los entrenados con el estímulo débil (los cuales no retienen la información a largo plazo) muestran valores de corticosterona similares a los pollos control (sin entrenamiento) (Sandi y Rose, 1997a);
- (4) la inhibición de la secreción de corticosterona durante el aprendizaje fuerte (mediante la administración de los inhibidores de la síntesis y liberación de este esteroide, denominados metirapona y aminoglutatimida), interfiere con la formación de una memoria a largo plazo (Loscertales y cols., 1997);
- (5) es posible inducir una potenciación de la memoria débil (inducida por el entrenamiento con el estímulo aversivo débil) mediante la exposición de los pollos a una situación de estrés social (aislamiento) inmediatamente después del entrenamiento. Dicha situación de estrés produce un incremento en los niveles circulantes de corticosterona similares a los inducidos por el entrenamiento en la versión 'fuerte' de la tarea. Además, de interés en este contexto, es el hecho de que la administración de antagonistas específicos para los receptores MR y GR son capaces de bloquear el efecto potenciador de la memoria inducido por la exposición a la situación estresante (Johnston y Rose, 1998).

Evidencias similares se han presentado en ratas en modelos de aprendizaje dependientes de hipocampo, como el aprendizaje de orientación espacial en el laberinto acuático de Morris (Morris y cols., 1982). Oitzl y de Kloet (1992) mostraron que tanto los animales a los que se les había practicado una adrenalectomía, como aquellos a los que se les había administrado intracerebroventricularmente antagonistas de cada uno de los dos tipos de receptores intracelulares de glucocorticoides, mostraban alteraciones en la ejecución de la tarea. Por otra parte, Sandi y cols. (1997) reforzaron la idea de la participación de los glucocorticoides en la consolidación de la memoria relativa a esta tarea al mostrar que la fuerza con la que se mantenía el aprendizaje espacial en la memoria a largo plazo, dependía de la intensidad del EI utilizado en el entrenamiento (temperatura del agua: 19°C vs. 25°C), el cual a su vez estaba relacionado con los niveles de corticosterona circulantes inducidos por cada situación de entrenamiento.

Por otra parte, toda una serie de estudios han relacionado a los glucocorticoides con la consolidación de otra tarea de aprendizaje dependiente del hipocampo, el condicionamiento del miedo al contexto. Estudios realizados en ratas jóvenes (35 días), por Rudy y cols. indicaron que:

- (1) la administración periférica de antagonistas para el receptor tipo II o GR interfiere en el condicionamiento del miedo al contexto, incluso cuando éste se administra después del entrenamiento;
- (2) tanto en animales en los que se practicó una adrenalectomía (Pugh y cols., 1997b), como en los que se administró dehidroepiandrosterona (Fleshner y cols., 1997), se impidió el desarrollo del condicionamiento del miedo al contexto.
- (3) La administración de corticosterona durante el periodo posterior al entrenamiento, permitió restaurar el efecto inducido por la adrenalectomía, que se indica en el punto anterior (Pugh y cols., 1997b).

Estudios posteriores realizados en ratas adultas han reforzado la misma idea: que la acción cerebral de la corticosterona, a través de los receptores GR, potencia el condicionamiento del miedo al contexto (Cordero y Sandi, 1998; Cordero y cols., 1998).

No obstante, no todos los estudios disponibles apuntan en el mismo sentido. Por ejemplo, el estrés aplicado antes de un test de retención, se ha descrito que puede interferir con la recuperación de la memoria espacial, particularmente cuando el estrés se aplica 30 min antes de la prueba conductual. Este efecto se ha relacionado con una acción deletérea de la corticosterona sobre los procesos de recuperación de la información (de Quervain y cols., 1998). Asimismo, otros muchos estudios han arrojado resultados negativos para los efectos del estrés y los glucocorticoides, particularmente cuando éstos tratamientos tienen lugar durante un largo periodo de tiempo; es decir, cuando se aplican de forma crónica.

2.4.3. Estrés crónico, glucocorticoides y memoria

En la última década, son numerosas las evidencias que se han aportado en el sentido de que la exposición crónica a estrés o a niveles elevados de glucocorticoides puede producir neurodegeneración, particularmente en el hipocampo (McEwen, 1999). El daño que producen estos tratamientos en dicha estructura parece seguir un curso temporal, pues mientras la exposición en roedores a los mismos durante 21 días, induce una atrofia dendrítica en el área CA3 del hipocampo, que es reversible (es decir, se recupera si se suspende el tratamiento), un tratamiento más prolongado puede llegar a producir muerte neuronal.

Dada la relevancia del hipocampo en los procesos de memoria, diversos estudios se han dirigido a explorar si el tratamiento crónico bien de estrés o bien de glucocorticoides podría afectar el rendimiento en distintas pruebas de aprendizaje. A partir de un reducido número de estudios, realizados por el grupo de McEwen (el mismo que describió la atrofia dendrítica en CA3), se propuso que estos tratamientos crónicos de estrés y/o glucocorticoides producen un deterioro cognitivo en pruebas de aprendizaje dependientes del hipocampo (Luine y cols., 1993, 1994).

Dado el impacto que tuvieron estos trabajos en la literatura científica relacionada, se procedió a identificar, en gran medida 'estrés' y/o 'glucocorticoides' con 'deterioro cognitivo'. No obstante, otros trabajos posteriores no siempre obtuvieron datos a favor de tal interrelación, pudiéndose encontrar estudios en los que bien no se encontró ningún efecto o, incluso, se obtuvo una potenciación de la memoria (Luine y cols., 1996).

En base a dichas discrepancias, así como al hecho de la falta de criterios disponibles en la literatura científica para establecer cuál es el efecto del estrés y/o los glucocorticoides sobre los procesos de

memoria, planteamos, precisamente, el trabajo objeto de esta Tesis de Licenciatura. Puesto que los distintos estudios utilizan condiciones experimentales realmente diversas, consideramos que los resultados contradictorios podrían explicarse, posiblemente, atendiendo a las diferencias inherentes a cada tipo de trabajo. Por ello, decidimos clasificar los trabajos de investigación más relevantes de la última década en este campo de estudio, de acuerdo con distintos tipos de parámetros. En el siguiente capítulo, realizaremos una breve mención de los parámetros que hemos considerado relevantes para tener en cuenta en dicha clasificación.

Capítulo 3

ESTRÉS: CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

3. ESTRÉS: CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Como indicamos en el primer capítulo, el estrés es un concepto complejo, que puede englobar diversos elementos, como 'los estresores', las 'respuestas fisiológicas', las capacidades de afrontamiento individuales, la evaluación cognitiva desarrollada, las estrategias de afrontamiento adoptadas, etc. Al hacer un repaso a la literatura científica del campo de la psicobiología, o neurociencia conductual, se puede comprobar, además, la gran diversidad de situaciones que se engloban dentro del término 'estrés'.

Sin embargo, apenas se han realizado intentos clasificadores del estrés, lo que quizá sea debido a la enorme dificultad que entraña este objetivo. Selye, hacia el final de su vida (1974), realizó una clasificación muy general, pero indicativa de que este investigador percibió la realidad heterogénea que se engloba en el término estrés. En particular, diferenció entre: (a) *Diestrés*, o estrés negativo, asociado con sentimientos negativos y alteraciones fisiológicas, y (b) *Eustrés*, o estrés positivo, asociado con emociones gratificantes y con un estado fisiológico saludable. No obstante, su contribución, en este sentido, no pasó de ser una mera propuesta conceptual, pues al no haber podido elucidar los determinantes fisiológicos que diferencian ambos tipos de vivencias estresantes, Selye no pudo aportar los criterios necesarios para realizar una definición operativa que permitiera realizar una distinción entre ambos. La realidad es que tanto a nivel científico, como clínico, el término estrés continúa utilizándose inespecíficamente de forma generalizada, encontrándose ligado, en la mayoría de los casos, a las connotaciones del diestrés.

Aunque somos conscientes de los problemas inherentes a cualquier intento de clasificación del estrés, consideramos importante establecer una serie de criterios, en torno a los cuales se puedan precisar diversos parámetros que pueden ser claves a la hora de evaluar el impacto cognitivo del estrés, en los estudios realizados con animales de investigación.

3.1. Tipos de estrés: Intrínseco vs. extrínseco

Una de las cuestiones que consideramos crucial para clasificar los estudios dirigidos a explorar el impacto del estrés sobre los procesos de memoria es, precisamente, la necesidad de definir si la fuente de estrés que se pretende estudiar es implícita a la tarea (estrés intrínseco) o, por el contrario, exógena a la misma (estrés extrínseco).

Pero, antes de proceder a desarrollar mejor este punto, debemos aclarar un hecho, que se repite sistemáticamente en los estudios experimentales dirigidos a estudiar la neurobiología de la memoria: la gran mayoría (sí no la totalidad) de los procedimientos utilizados para estudiar los procesos de aprendizaje y memoria en animales son estresantes. Aún reconociendo la dificultad de definir qué es y qué no es estresante, así como las limitaciones que puede conllevar el hecho de adoptar para tal fin como definición 'la activación de hormonas del estrés', consideramos que esta opción es menos subjetiva que otro tipo de apreciaciones. Así pues, si consideramos estresantes, para los animales, las situaciones que inducen en ellos un aumento de hormonas del estrés (adrenalina y glucocorticoides, por ejemplo), debemos aceptar que los modelos animales de aprendizaje y memoria disponibles en la actualidad incluyen entre sus elementos el inducir en los sujetos experimentales una respuesta de estrés.

Dicha respuesta de estrés, inducida por la sesión de entrenamiento, es lo que proponemos denominar **estrés intrínseco**. ¿Por qué afirmamos que la gran mayoría de los modelos animales de aprendizaje y memoria incluyen un componente de estrés intrínseco, si algunos no están motivados aversivamente? La razón principal de este razonamiento es que el simple manejo de los animales y

exposición a un ambiente novedoso, que suele estar implícito en cualquier tipo de tarea de aprendizaje utilizada de forma estándar en estos estudios, conlleva la activación de los sistemas hormonales del estrés (de Kloet, 1991). Debemos señalar que este tipo de manipulación suele ser empleada básicamente en un amplio número de pruebas cognitivas. Pero, además, la mayor parte de los estudios incluyen otros elementos claramente estresantes. En realidad, un altísimo porcentaje de las pruebas de aprendizaje están motivadas aversivamente, para lo que se utilizan desde choques eléctricos, hasta situaciones en las que pelagra la supervivencia (introducción en un estanque con agua), o en las que se aplica a los individuos distintos tipos de estimulaciones desagradables (estimulos gustativos amargos, fármacos inductores de malestar, etc). Incluso las pruebas que tradicionalmente se han clasificado bajo el término de 'apetitivas' (en contraposición a las 'aversivas'), implican una vivencia estresante por parte de los animales. Entre dichas pruebas se encuentran, por ejemplo, los laberintos u otras tareas motivadas también por la obtención de comida o bebida, algo que generalmente requiere la previa privación de los animales de alimento y/o líquido, lo que es sabido que activa los sistemas fisiológicos de estrés (Dantzer y Mormède, 1981).

Así pues, de ello se deriva que los estudios que se han realizado en los últimos años acerca de los mecanismos neurales del aprendizaje y memoria, no son estudios en los que puedan abordarse, 'asépticamente', los procesos implicados en el procesamiento y almacenamiento de la información. En cambio, se trata de estudios en los que el estrés está presente y, por tanto, los mecanismos neurobiológicos implicados, hacen referencia a procesos de aprendizaje ligados al estrés.

Este tipo de análisis ha llevado a diversos autores a plantear que los elementos implicados en la respuesta al estrés podrían jugar un importante papel en la modulación de los procesos de memoria (McGaugh, 1989; de Wied y Croiset, 1991; Roozendaal, 2000). Es más, Sandi (1998) ha propuesto que la reacción de estrés 'ligada al aprendizaje' podría desempeñar un papel integral en los procesos neurobiológicos implicados en la formación de la memoria. Se trata, por tanto, del componente que hemos denominado estrés intrínseco, y cuya relevancia en la función cognitiva se evaluará en los próximos capítulos.

Ahora bien, la literatura científica interesada por el impacto del estrés en los procesos de memoria identifica, generalmente, dicha problemática con un planteamiento diferente. Se pregunta por el efecto que, sobre el rendimiento en una tarea cognitiva, puede tener el hecho de verse sometido a un estrés independiente a la tarea en cuestión; es decir, un **estrés** no relacionado con dicha tarea y, por tanto, '*extrínseco*' a la misma. Los procedimientos experimentales utilizados con dicho fin pueden ser realmente variados, incluyendo desde la administración de choques eléctricos y otras modalidades de estimulación aversiva, hasta distintos tipos de situaciones sociales (aislamiento, confrontación).

En la literatura científica no se suelen diferenciar ambos tipos de estrés y, en nuestra opinión, ello ha dado lugar a una gran confusión, pues sus efectos respectivos sobre la memoria no tienen por qué ser los mismos. En consecuencia, para facilitar este análisis es preciso diferenciar entre estrés intrínseco y estrés extrínseco al proceso cognitivo que se evalúe.

Debemos señalar que, si tenemos en cuenta el razonamiento realizado para explicar la participación del estrés intrínseco en la mayor parte de los modelos de aprendizaje, de ello se deriva asumir que los estudios experimentales que se evalúen incluirán situaciones de estrés intrínseco. Sin embargo, es preciso definir claramente qué trabajos deberán clasificarse como tal al evaluar, en los próximos capítulos, el impacto cognitivo del estrés. La respuesta a esta cuestión vendrá determinada por el objetivo establecido en cada artículo evaluado.

Es decir, se incluirán en la categoría de '*estrés intrínseco*' únicamente los trabajos en los que se manipulen las variables pertinentes para esclarecer si el estrés implícito a la tarea juega algún papel en el rendimiento cognitivo de los animales. En este sentido, los estudios más característicos de la literatura científica suelen manipular las características del estresor (EI; generalmente su intensidad) para evaluar el papel del estrés implícito a la tarea de aprendizaje. Entre dichos ejemplos, se incluyen:

- En el condicionamiento del miedo, las descargas eléctricas de diferentes intensidades.
- En la tarea de orientación espacial en el laberinto acuático de Morris, la temperatura del agua.
- En la tarea de evitación pasiva en pollos, la sustancia gustativa aversiva (distintas diluciones de la misma).

Por el contrario, se incluirán en la categoría de '*estrés extrínseco*' aquellos trabajos en los que el objetivo planteado incluya la evaluación del efecto del sometimiento a determinada situación estresante ajena, o externa, a la tarea de aprendizaje o recuerdo. Como indicamos anteriormente, entre los ejemplos más típicos utilizados en los estudios de esta área, se encuentran: la inmovilización, los choques eléctricos, el aislamiento social, etc. Es decir, a pesar de que el estudio incluya un estrés intrínseco, si el objetivo y las variables manipuladas se han dirigido a explorar el papel del estrés extrínseco, será en esta última categoría donde deberemos incluir su análisis. Ello conlleva, por tanto, que tengamos en cuenta que a dicho análisis será inherente el hecho de que las pruebas sobre las que recae el efecto del estrés extrínseco conlleven, además, un estrés intrínseco, que únicamente asumiremos, pero no incluiremos como un análisis adicional en esta categoría, por carecer de estudios en los que se haya estudiado de forma explícita la interrelación entre un tipo de estrés y otro (extrínseco e intrínseco).

3.2. Origen y naturaleza del estresor

J.W. Mason (1975) dirigió sus estudios a contrastar la propuesta inicial de Selye acerca de la inespecificidad de la respuesta fisiológica del estrés. Llevó a cabo otra de las primeras distinciones entre tipos de estrés, centrándose, en este caso, en el origen del estresor. Para ello, diferenció dos tipos de estrés, en función de que la naturaleza del estresor fuera física o psicológica. De este modo, pretendía hacer una distinción entre las respuestas fisiológicas originadas por estimulación física de tipo aversivo, y las respuestas debidas a la vivencia psicológica del estrés. No obstante, esta distinción resultó ser realmente problemática, porque difícilmente se podrá experimentar una situación estresante de tipo físico, sin que se desencadene al tiempo una reacción emocional ante la misma.

En nuestro caso, sin pretender establecer ningún tipo de implicación acerca de las respuestas fisiológicas activadas en cada caso, consideramos importante diferenciar la *modalidad de origen del estresor*. De hecho, se presenta como un parámetro cualitativo esencial para definir las características de una situación estresante. Aunque quizá pudiéramos incluir alguna otra categoría, hemos decidido incluir aquí las cuatro que se distinguen generalmente al realizar este tipo de clasificaciones (Tobeña, 1997), y que se realizan en función de si los estímulos estresores son de naturaleza física, biológica, psicológica o social.

Los estresores físicos son aquellos estímulos externos al sujeto que afectan directamente sobre las constantes del organismo (atentando, de este modo, contra su 'homeostasis'). Entre ellos, se incluyen, por ejemplo las temperaturas extremas (ya sean de frío o de calor), los choques

eléctricos, la privación sensorial, el ruido y cualquier tipo de agresión física como las fuentes de calor que producen quemaduras, o los objetos que producen heridas, fracturas, etc.

En los modelos animales, tanto de estrés, como de aprendizaje, el estresor de tipo físico más ampliamente utilizado es, quizá, la aplicación de choques eléctricos. La mayoría de las veces, estas descargas se administran en las patas de los animales, a través de un suelo electrificado, si bien, en ocasiones se aplican directamente a alguna parte del cuerpo, como, por ejemplo, en roedores, en la cola.

Los estresores biológicos son aquellas situaciones en las que se interfiere 'directamente' con la propia regulación homeostática del organismo. Por ejemplo, entre ellos se incluyen, la privación de sueño, la alteración drástica en los horarios de comida y de sueño, la privación de alimento o de líquidos, así como la situación contraria, es decir, una ingesta excesiva de ambos, etc.

Aunque muchos estudios manipulan el estado fisiológico del organismo, incluyendo para ello estresores de naturaleza biológica, su finalidad generalmente no es el estudio del estrés o de sus consecuencias, sino el de la motivación, los ritmos biológicos, o procesos asociados con ellos. En un número considerable de estudios de aprendizaje y memoria, se priva a los animales de alimento o de bebida, para aumentar así el valor reforzante de los mismos y facilitar, por ejemplo, el aprendizaje de una tarea por cuya ejecución recibirán, según los casos, una bolita de pienso, algún preparado con chocolate, o el acceso a un biberón con agua que, en ocasiones, puede estar incluso azucarada. Por otra parte, también son clásicos algunos de los trabajos que han utilizado otros tipos de estresores biológicos, como la privación de sueño (por ejemplo, el estudio del efecto de la inhibición del sueño 'de movimientos rápidos de ojos' -MOR- sobre el aprendizaje), o la ingesta excesiva de agua (modelo de polidipsia).

Los estresores psicológicos están relacionados con situaciones en las que el individuo puede sentirse amenazado sin que concorra simultáneamente ninguna estimulación que atente directamente contra sus constantes fisiológicas. Pueden estar determinados, por tanto, por la evaluación personal que cada sujeto realiza de la situación estresante, en cuyo caso suele estar asociada con diversas emociones principalmente de carácter negativo (Lazarus, 1993), como el miedo, la hostilidad, la tristeza, etc. Alternativamente, el valor estresante de los estímulos que actúan como estresores psicológicos puede haberse adquirido mediante procedimientos de aprendizaje asociativo, pasando de este modo los ECs a producir en el sujeto una respuesta fisiológica y conductual de estrés, similar a la inducida, originariamente, por el EI con el que éstos fueron asociados.

Entre los modelos animales disponibles para inducir un estrés cuyo estresor pueda ser clasificado entre los de tipo psicológico, cabe destacar por la frecuencia con que se utiliza, así como por su sencillez y facilidad para replicarlo, el modelo de estrés por novedad. Este modelo consiste en situar a los animales en un ambiente novedoso, es decir, en el que no han estado nunca previamente. Debido al cierto grado de neofobia natural que manifiestan la mayoría de los animales de laboratorio, este tipo de situaciones desencadenan una consistente respuesta de estrés, que, dependiendo de las características e historia del animal, puede ser generalmente considerado como de intensidad moderada o leve (aunque a este tipo de clasificación nos referiremos en el siguiente apartado).

Otro grupo de modelos psicológicos son aquellos -a los que nos hemos referido un poco más arriba- que utilizan el condicionamiento clásico para asociar una estimulación aversiva (generalmente de tipo físico) con un estímulo inicialmente neutro (por ejemplo, una luz o un tono), al que posteriormente son expuestos los animales. Como consecuencia del

condicionamiento, la sola presencia de la luz, o del tono, en el futuro será capaz de inducir el desencadenamiento de una respuesta de estrés similar a la producida por el estímulo aversivo.

Finalmente, mencionaremos los modelos basados en situaciones de conflicto. Generalmente, una vez que los animales han aprendido a desarrollar una respuesta, o conducta determinada, para obtener un premio, o refuerzo, se modifican las condiciones experimentales, de modo que al realizar de nuevo la conducta, lo que obtendrá será un castigo o estimulación aversiva. El conflicto para el animal reside entre continuar con la conducta aprendida, o experimentar el castigo.

- **Los estresores sociales** incluyen una gran diversidad de situaciones relacionadas con las interacciones que los individuos establecen con otros individuos de su entorno. En humanos, la complejidad de las relaciones sociales posibles, nos lleva a plantear que no solo podemos considerar como estresantes las relaciones de signo negativo, muchas situaciones asociadas a vivencias sociales positivas actúan también, en nuestra especie, como estresores potenciales. Entre ellas, podríamos señalar algunos momentos de éxito que el individuo consiga a lo largo de su vida, el nacimiento de un hijo, el matrimonio, etc. Y, en lo que respecta a las interacciones de tipo negativo, se encuentran los fracasos, las separaciones, las pérdidas etc. Teniendo en cuenta el modelo interactivo propuesto por Lazarus, al que hicimos referencia anteriormente, no debemos olvidar que, en cada caso, el signo que tome para una persona una situación u otra, dependerá, en gran medida, de la evaluación cognitiva que realice de la misma, por lo que todo este tipo de clasificaciones siempre sería necesario revisarlas para cada individuo concreto. De hecho, existen toda una serie de estresores sociales en los que es difícil determinar si son de carácter positivo o negativo y que son derivados del orden social establecido, aunque frecuentemente suelen percibirse como estresores negativos, por ejemplo: la competitividad, las jerarquías, las metas, las juntas de trabajo, la impartición de clases, conferencias etc.

En lo que se refiere a los modelos animales en los que se incluye un estrés social, se basan tanto en las tendencias innatas de sus conductas, como en los modos de organización característicos de cada especie. Uno de los modelos utilizados más comúnmente en roedores y monos, es el enfrentamiento agresivo de dos machos. Existen diversas maneras de conseguir este tipo de interacción:

- El aislamiento previo de cada uno de ellos, de modo que al hacerles coincidir en un mismo entorno, ambos lucharán tanto para establecer el orden jerárquico entre ellos, así como por el reparto o dominio del territorio.
- La presencia de hembras, por las cuales también deberán enfrentarse para poder decidir su reparto.
- La incitación artificial de la agresividad, inducida, por ejemplo, mediante choques eléctricos; una situación que, dependiendo de las circunstancias, puede promover en los animales conductas agresivas.

Algunos trabajos utilizan una combinación de varias de las manipulaciones anteriores, con el objeto de incrementar el nivel de estrés en los animales.

Otro modelo de estrés social con alta carga estresante para las especies gregarias, es el aislamiento de los individuos en jaulas independientes. Además, se ha comprobado que, en ratas, este procedimiento provoca índices de depresión, tanto a nivel conductual y endocrino, como en índices de índole farmacológica.

En este apartado, hemos incluido también, en el enunciado, la idea de '*naturaleza*' del estresor. El término elegido es vago y, por ello, precisaremos a continuación el significado que nosotros le otorgamos en este trabajo. Por *naturaleza* del estresor, nos referimos a las posibilidades que ofrece la situación estresante de (a) escapar, o no, de la misma; (b) evitarla, o no; y (c) de predecirla mediante la presencia de algún estímulo indicativo (discriminativo), o no. Si bien, dado que la gran mayoría de los estudios incluyen estresores 'inescapables' e 'inevitables', en caso de no especificarse en los análisis correspondientes, el estresor del estudio deberá adscribirse a dicha categoría.

El análisis correspondiente a la capacidad de escapar o evitar el estresor no tiene sentido en las evaluaciones dirigidas a establecer el papel del estrés *implícito*, pues de su propia definición se desprende que el individuo deberá aprender a hacer frente a la situación estresante, descartándose, por tanto la posibilidad de encontrarnos en dicho tipo de trabajos con un estresor 'inescapable'. Sin embargo, este tipo de análisis será clave cuando nos enfrentemos a la evaluación del efecto del estrés *extrínseco*, pues son numerosas las evidencias del área de la psicobiología, en las que se ha mostrado la enorme importancia de este factor en el impacto producido por el estrés sobre el individuo (Dantzer, 1989).

Algunos estudios utilizan, de hecho, un diseño experimental específico para evaluar el efecto de la capacidad bien de controlar (en sus vertientes de escape o de evitación), o bien de predecir la aparición de un estresor. El típico diseño utilizado con este fin es el denominado de 'triada' (Weiss, 1971), y que consiste en la inclusión de tres grupos experimentales:

1. Un grupo que con su conducta puede controlar o predecir el estresor. Es decir, puede bien evitar recibir la estimulación aversiva, o bien escapar de la misma. La situación típica es una rata que puede emitir una conducta (por ejemplo, pasar a otro compartimento del aparato conductual) para controlar la recepción de un choque eléctrico. En el caso de la evitación, el choque viene previamente señalado por un estímulo, generalmente una luz. Si la rata emite la respuesta de control del estresor cuando aparece la luz, evitará con su conducta recibir la estimulación aversiva. En el caso del escape, la rata siempre recibirá, necesariamente, una cierta cantidad de estimulación aversiva, pues no podrá emitir la respuesta de 'control' de la misma, hasta que dicha estimulación ha comenzado a producirse.
2. Un grupo que no puede controlar o predecir el estresor. Normalmente los animales asignados a este grupo reciben la misma cantidad de estimulación aversiva que los animales del grupo de estrés controlable, pero su duración no depende en absoluto de la conducta que ellos emitan, sino de la que realizan aquellos a los que se encuentran asociados en el grupo de estrés controlable. Cuando se trata de un paradigma de 'predicción' del estrés, estos sujetos recibirán el estímulo discriminativo de forma no contingente, ni relacionada con la aparición de la estimulación aversiva; es decir aleatoriamente (a diferencia de los animales asociados a estos de la condición de predicción, los cuales recibirán el estímulo discriminativo como señal indicativa de la aparición del estresor).
3. Un grupo control de animales, no sometidos a ningún tipo de estimulación estresante.

3.3. Intensidad del estresor

La intensidad del estresor es uno de los parámetros críticos a tener en cuenta al intentar establecer una relación entre estrés y memoria. La importancia de este parámetro es ignorada con frecuencia, en un afán de generalizar los efectos del estrés, como si se tratara de una entidad única. Sin embargo,

parece obvio plantear que el impacto cognitivo de un estrés leve, no puede ser el mismo que el producido por la vivencia de una situación de estrés fuerte o traumática. Como ya hemos mencionado en el capítulo 2 de este trabajo, se ha propuesto un modelo bifásico de modulación de la memoria, según el cual un estrés leve o moderado la facilitaría, mientras que un estrés intenso o fuerte interferiría negativamente con sus procesos (McEwen y Sapolsky, 1995; Lupien y McEwen, 1997).

No obstante, nos encontramos ante un parámetro de difícil catalogación, particularmente cuando lo que interesa, como en el presente trabajo, es agrupar los distintos estudios de acuerdo a ciertas categorías o criterios. ¿Cómo comparar la intensidad de distintos estresores? No cabe duda de que el establecimiento de categorías cualitativas implicará el empleo de una valoración subjetiva al enfrentarnos a cada trabajo experimental. Sin embargo, consideramos necesario comenzar el intento tentativo de clasificación, en torno al menos, *tres categorías de intensidad*:

- Intensidad leve;
- Intensidad moderada (intermedia);
- Intensidad fuerte (alta o elevada).

Para contrarrestar la subjetividad inherente a dicho ejercicio de clasificación, al proceder a la evaluación de los artículos en los capítulos siguientes, incluiremos, junto a la categoría adjudicada a cada estresor, una definición precisa de los parámetros de intensidad del estresor correspondiente, en cada caso. El criterio de la clasificación cualitativa vendrá dado, por tanto, del conocimiento que ha aportado, en quien realiza este trabajo, la experiencia en esta área de estudio, adquirida tanto a través de la experimentación animal, como del análisis de la literatura relacionada.

3.4. Parámetros temporales del estresor

La primera clasificación que debe realizarse al tener en cuenta los parámetros temporales del estrés es la que atiende al *período sobre el que se extiende la experiencia de estrés, en su totalidad*. De nuevo, las categorías pueden incluir situaciones con una extensión difícilmente catalogable, pero volvemos a insistir en la importancia de comenzar a realizar propuestas en este sentido. Con el objeto de simplificar los análisis, nosotros hemos distinguido entre:

- *Estrés agudo*, en el que consideramos únicamente aquellas situaciones que tienen lugar de forma puntual, y que generalmente se desarrollan en torno a una única sesión o día.
- *Estrés crónico*, en el que incluimos cualquier tipo de situación que se mantenga de forma sostenida, o repetida, a lo largo del tiempo. El problema en esta categoría podría derivarse de la necesidad de establecer distintas categorías de cronicidad, algo que puede conllevar la distinción entre situaciones de estrés, que en los estudios con roedores suelen incluir: (i) *estrés subcrónico*, generalmente en torno a 1-2 semanas; (ii) *estrés crónico*, generalmente en torno a un período que puede variar entre 3 semanas y 2 meses; y (iii) *estrés super-crónico*, períodos iguales o superiores a 3 meses.

En el caso del estrés agudo, se trata de evaluar las consecuencias inmediatas del estrés, que dependen, por tanto, de alteraciones funcionales generalmente transitorias. En cambio, cuando el estrés se ha prolongado o repetido en exceso, además de dichas alteraciones funcionales, puede ocasionar también modificaciones estructurales. Dichas modificaciones o acciones neurales pueden

afectar, a su vez, las capacidades cognitivas básicas de los individuos al enfrentarse con una prueba de memoria. Dicho de otro modo, mientras el estrés agudo puede afectar los mecanismos implicados en el procesamiento de la información, el estrés crónico, además puede tener efectos más o menos perjudiciales sobre el estado funcional del sistema nervioso.

Por otra parte, se deben tener también en cuenta otros parámetros temporales, relacionados con la **duración y la frecuencia del estresor**, *per se*. Es decir, a las características temporales de cada estresor discreto. En contraposición a la denominación de 'macroscópicos', que propusimos para la clasificación de estrés 'agudo' vs. 'crónico', los parámetros que aquí nos ocupan podrían ser considerados como 'microscópicos', en tanto en cuanto hacen referencia a la duración y frecuencia del estresor, no de la vivencia total de estrés.

En el caso de los choques eléctricos, por ejemplo, nos referimos, en concreto a datos como el número de choques, la duración de los mismos, la frecuencia con que se administran, etc. Obviamente, este tipo de parámetros serán más claros y propios de algunas condiciones estresantes que de otras; pero, en cualquier caso, dado el importante papel que desempeñarán sobre el impacto que ejerza la situación estresante en el individuo, consideramos que un análisis minucioso de los trabajos relacionados, debe explorar en detalle la posible contribución de los mismos.

3.5. Factores individuales en el efecto cognitivo del estrés

Uno de los factores que se está revelando como clave para comprender las relaciones entre estrés y función cognitiva es el peso que pueden jugar las diferencias individuales (Francis y cols., 1995; Francis y Meaney, 1999; Dellu y cols., 1996). No obstante, se trata aún de un tema escasamente estudiado y, por tanto, la contribución teórica que podamos presentar del mismo es, de momento, realmente escasa. En cualquier caso, dada la importancia de las evidencias disponibles hasta el momento, hemos decidido incluir también un apartado en el que se tengan en cuenta las características de los animales experimentales utilizados en cada estudio (especie, cepa, género, edad), con el objeto de proceder, posteriormente, al análisis de la posible contribución de dicho factor al efecto cognitivo del estrés y/o de los glucocorticoides, que se reporte en los trabajos evaluados en los siguientes capítulos.

Por lo tanto, el análisis que podamos ofrecer en este sentido, no podrá extenderse mucho más allá de estudiar la posible contribución genética, del género, o de la edad, a las diferencias observadas. Algo que se pondrá de manifiesto mediante la comparación de los efectos encontrados en distintas especies o cepas, así como en animales de distinta edad o sexo. Así pues, a pesar de la conocida importancia de otro tipo de factores (tanto ligados al desarrollo, como a la experiencia previa) en el desarrollo de la respuesta fisiológica al estrés, la revisión de la literatura científica que aquí nos ocupa es reveladora de la carencia de trabajos en los que se aborden este tipo de cuestiones.

En lo que respecta a la idea de que ciertos factores genéticos pueden determinar la existencia de diferencias en las respuestas fisiológicas y psicológicas al estrés, ésta ha surgido a través de investigaciones de signo diverso. Entre las principales, se encuentran las observaciones de las diferencias en la capacidad de los individuos, con distinta carga genética, para reaccionar ante las mismas situaciones estresantes; es decir con una diferente vulnerabilidad o resiliencia psicológica y/o fisiológica al estrés (Francis y cols., 1995).

Capítulo 4

ESTRÉS y GLUCOCORTICOIDES: EFECTOS AGUDOS EN LOS PROCESOS COGNITIVOS

4. ESTRÉS Y GLUCOCORTICOIDES: EFECTOS AGUDOS EN LOS PROCESOS COGNITIVOS

En primer lugar, se procedió a la evaluación de todos aquellos trabajos en los que se evaluara el efecto agudo del estrés y/o de los glucocorticoides sobre los procesos de (i) adquisición, (ii) consolidación, o (iii) recuerdo.

4.1. Efectos del estrés agudo

Para realizar el análisis de los efectos del estrés agudo sobre la función cognitiva, se incluyeron aquellos trabajos en los que el objetivo total o parcial del artículo publicado incluyera, precisamente, la administración de un estresor de forma aguda, como variable independiente, y la evaluación del rendimiento en la prueba de memoria, como variable dependiente. Como estrés agudo, se consideró aquel que, o bien es experimentado de forma puntual o que, aunque se prolongue en cierta medida a lo largo del tiempo (unos días), siempre que concurra su vivencia con la ejecución de la prueba de memoria.

Los resultados correspondientes al análisis realizado, se presentan en las tablas que se incluyen a continuación, de acuerdo con el siguiente orden:

- Efectos del estrés agudo en la adquisición (Tabla 1: subdivisiones a, b, c y d)
- Efectos del estrés agudo en la consolidación (Tabla 2: subdivisiones a y b)
- Efectos del estrés agudo en el recuerdo (Tabla 3: subdivisiones a y b)

Abreviaturas (utilizadas en las Tablas)

Adquis:	Adquisición
ADX:	Adrenalectomía
agGR:	Agonista del receptor para glucocorticoides (tipo II o GR)
aGR:	Antagonista del receptor para glucocorticoides (tipo II o GR)
Aminoglut:	Aminoglutatimida
aMR:	Antagonista del receptor para glucocorticoides (tipo I o MR)
CILi:	Cloruro de litio
Cond:	Condicionamiento
Cort:	Corticosterona
Dex:	Dexametasona
DHEA-S:	Dihidroepiandrosterona sulfatada
E:	Estresor
EC:	Estímulo condicionado
Ed:	Edad
EI:	Estímulo incondicionado
Entren:	Entrenamiento
Entrenam:	Entrenamiento
Fu:	Fuerte
Glucos:	Glucocorticoides
H:	Hembras
i.c.v.:	Administración intracerebroventricular
Impl:	Implicado/s
i.p.:	Administración intraperitoneal
Indef Aprend:	Indefensión aprendida
Intens:	Intensidad
Inyecc:	Inyección
M:	Machos
mA:	Miliamperios
Man:	Manipulación
Met:	Metirapona
Mo:	Moderada
n.e.:	No estudiado
n.r.:	No relevante

N: Núcleo
Po: Pollo
Progr: Programa
R': Refuerzo
Ra: Rata
Rn: Ratón
s.c.: Administración subcutánea

Tabla 1a
EFECTOS DEL ESTRÉS AGUDO EN LA ADQUISICIÓN

Referencia	Animal	Prueba	Tipo E.	Origen E.	Intensidad E.	Duración y Frecuencia	Actividad Hormonal	Efecto Cognitivo
Bourne y cols. (1992)	Ra Sprague-Dawley edad mediana	Cond. aversivo a sabores	Extrínseco Fin el entrenam.	Físico Nutrición forzada	Moderada	5 min. 15 min después de suerina y antes del CII.	n.e.	Inhibición ligera del condic. de aversión a sabores
<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Extrínseco Pre-entrenam.	<i>idem</i>	Moderada	5 min. 30 min antes de la suerina	n.e.	Inhibición ligera del condic. de aversión a sabores
<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Extrínseco Pre- y en el entrenam.	<i>idem</i>	Moderada	5 min. 30 min antes y 15 después de suerina	n.e.	Inhibición marcada del condic. de aversión a sabores
Shors y cols. (1992)	Ra Fisher 344 macho	Cond. clásico Reflejo pupilar	Extrínseco Pre-entrenam.	Físico Choque eléctrico e inmovilización	Fuerte 1 mA	1 seg. 1 cada min durante 90 min	↑ Cort	Facilita la adquisición
Kant (1993)	Ra Sprague-Dawley M - Ed mediana	Laborinto acuático especial	Extrínseco Pre-entrenam. inverso	Físico Choque eléctrico	Fuerte 1,6 mA	30 choques de 5 seg. cada 30 seg. Total: 15 min	n.e.	Inhibe el aprendizaje inverso o de nuevas estrategias
<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Leve a Moderada	15 min: (i) inmovilización o (ii) carrera forzada	n.e.	(i) Sin efecto (ii) Sin efecto
Servatius y Shors (1994)	Ra Fisher 344 M - Ed adulta joven	Cond. clásico Reflejo pupilar	Extrínseco Pre-entrenam. (24-48 h)	Físico Choque eléctrico e inmovilización	Fuerte 1 mA	1 seg. 1 cada min durante 90 min	n.e.	Facilita la adquisición tardía (al menos hasta 48 h post-estrés)
<i>idem</i>	<i>idem</i>	Sensibilización Reflejo pupilar	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	n.e.	Facilita la sensibilización
Jodar y cols. (1996)	Ra cep. ddY Ed. mediana	Extinción pasiva	Extrínseco Pre-entrenam.	Físico Choque eléctrico	Fuerte 2 mA	1 seg. cada 5 seg. durante 5 min. (i) 15 min. (ii) 30 min. o (iii) 2-3 h antes del entrenamiento	n.e.	(i, ii) 15-30 min: Facilita adquisición (iii) 2-3 h: Sin efecto

Tabla 1b
EFECTOS DEL ESTRÉS AGUDO EN LA ADQUISICIÓN

Referencia	Animal	Prueba	Tipo E.	Origen E.	Intensidad E.	Duración y Frecuencia	Actividad Hormonal	Efecto Cognitivo
Francis y cols. (1995)	Ra M Ed adulta (i) C57BL (ii) BALB/c (iii) DBA (iv) CD-1	Labirinto acuático de Morris	Extrínseco Pre-entrenam diario	Físico Choque eléctrico	Fuerte 300 mA	2 seg. cada 9 seg Total: 360 choques	n.e.	Sin efecto en la adquisición
<i>idem</i>	<i>idem</i>	Labirinto acuático aprendizaje inverso	Extrínseco Pre-entrenam	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	n.e.	(i) BALB/c: inhibición aprendizaje (ii) DBA: reducción leve aprendizaje (iii) Otras cepas: sin efecto
Shors y Servatius (1997)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	Cond. clásico Reflejo parpadeo	Extrínseco Pre-entrenam. (24 h)	Físico Choque eléctrico e inmovilización	(i) Fu: 1 mA (ii) Mo: 0.5 mA	1 seg. 1 cada min durante (a) 5 min (b) 30 y (c) 90 min	n.e.	(i) Fu: Facilita adquis. (24 h post(15)) si estrés > 5 min. Efecto dependiente del contexto (ii) Mo: Sin efecto
<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Físico Inmovilización	Modorada	(i) 5 min, (b) 30 min (iii) 90 min	n.e.	Sin efecto
<i>idem</i>	<i>idem</i>	Sensibilización	<i>idem</i>	Físico Choque eléctrico Inmovilización	(i) Fu: 1 mA (ii) Mo: 0.5 mA (iii) Mo-1.e: Inmo	30 ó 90 min 90 min 90 min	n.e.	Todos los tratamientos de estrés facilitan la sensibilización Efecto dependiente del contexto
Wood y Shors (1997)	Ra Sprague-Dawley Ed adulta joven (i) M, (ii) F	Cond. clásico Reflejo parpadeo	Extrínseco Pre-entrenam. (24 h)	Físico Choque eléctrico e inmovilización	Fuerte 1mA	1 seg. 1 cada min durante 90 min	(i) estrógenos	(i) M: Facilita la adquisición tardía (ii) F: Inhibe la adquisición: depende de estrógenos
Kant y cols. (1997)	Ra Sprague-Dawley Ed mediana	Cond. operante Progr. razón 1/3	Extrínseco Durante Entren.	Físico Choque eléctrico (i) evitable (ii) no evitable	Variada 0.16, 0.32, 0.65 1.3, y 2.6 mA	5 seg. 1 cada 5 min continuada durante 14 días	n.e.	Gran retardo del aprendizaje en los dos grupos de estrés (i) evitable y (ii) no evitable

Tabla 1c
EFECTOS DEL ESTRÉS AGUDO EN LA ADQUISICIÓN

Referencia	Animal	Prueba	Tipo E.	Origen E.	Intensidad E.	Duración y Frecuencia	Actividad Hormonal	Efecto Cognitivo
Diamond y cols. (1995)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	Laberinto radial (14 brazos) memoria (i) trabajo y (ii) referencia	Extrínseco Durante el Entrenam	Psicológico Ambiente novedoso	Leve	4 h/día, demora entre ensayos de entrenam	↑ Cort	Inhibe la memoria de trabajo, pero no la memoria de referencia Inhibe la recuperación de información en la adquisición
Boutman y cols. (1998)	Ra Sprague-Dawley M - Ed mediana	Alternancia demandada - R' Cond. operante	Extrínseco En entrenam.	Físico Choque eléctrico	Variable 0.16, 0.32, 0.65 1.3, y 2.6 mA	5 seg. 1 cada 5 min. Total: 15 min Durante 1 sesn	n.e.	Ligero retraso en la curva de aprendizaje
Diamond y cols. (1999)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta	Laberinto acuático con otro radial dentro	Extrínseco En entrenam.	Social Práctidor: gato	Fuerte	30 min. en el tiempo de demora entre ensayos: memoria de trabajo	n.e.	Perjudican la memoria de trabajo si la tarea es difícil (6 brazos), pero no tiene efecto si es fácil (4 brazos)
Warren y cols. (1991)	Ra Holtzman - M Ed adulta joven	Laberinto acuático de Morris	Extrínseco Preentrenam: (i) 30 min, 6 (ii) 6 h	Físico Choque eléctrico e inmovilización	Fuerte 1 mA ó 1.3 mA	5 seg. 1 cada 1 min. Total: 100 min	n.e.	Sin efecto en adquisición, ni en memoria subyacente a largo plazo
Healy y Drugan (1995)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	Laberinto acuático de Morris	Extrínseco Preentrenam	Físico Choque eléctrico (i) escapable (ii) no escapable	Fuerte aumento de 1.0, 1.5, u 2 mA	2 seg. 1 cada 1 min Total: 80 min inmediatamente antes del entrenamiento	neuroesteroides	Sin efecto en la adquisición Pero (i) escapable, mejor recuerdo 2 h aunque peor si el test es a las 24 h
Rodolovic y cols. (1999)	Ra BALBc Ed. adulta joven	Cond. del miedo (i) al tono (ii) al contexto	Extrínseco Preentrenam	Físico Inmovilización	Modorada	1 h inmovilización (i) 0 h, (ii) 1 h, ó (iii) 3 h pre-cond	n.e.	Potencia el Cond. del miedo tanto (i) al tono, como (ii) al contexto solo si estrés 3 h pre-cond

Tabla 1d
EFECTOS DEL ESTRÉS AGUDO EN LA ADQUISICIÓN

Referencia	Animal	Prueba	Tipo E.	Origen E.	Intensidad E.	Duración y Frecuencia	Actividad Hormonal	Efecto Cognitivo
Bevilin y Shors (1988)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	Cond. clásico Reflejo parpadeal Modificación de "traza" (demora de 500 ms entre EC y EI)	Extrínseco Pre-entrensam	Físico Choque eléctrico e inmovilización	Fuerte 1 mA	90 choques de 1 seg.	n.e.	Facilita la adquisición (realizada 24 h post-estrés) cond. de traza Menor estrés (30 choques): Sin efecto
<i>idem</i>	<i>idem</i>	Cond. inhibitorio	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Inhibe el cond. inhibitorio (es decir, ejerce un efecto facilitador sobre la adquisición del Cond. excitador)

Tabla 2a
EFECTOS DEL ESTRÉS AGUDO EN LA CONSOLIDACIÓN

Referencia	Animal	Prueba	Tipo E.	Origen E.	Intensidad E.	Duración y Frecuencia	Actividad Hormonal	Efecto Cognitivo
Coll-Andreu y cols. (1991)	Ra Wistar macho - 96 días	Extinción activa (caja de lanzadera)	Extrínseco Postentrenam.	Biológico Privación suceso paradójico	Fuerte	6 h privación inmediata, después del entrenamiento 5 días	n.e.	Facilita proceso adquisitivo actuando sobre la consolidación
<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Moderada	3 h privación inmediata, después del entrenamiento 5 días	n.e.	Sin efecto en consolidación, ni en la curva de adquisición
<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Moderada	3 h privación inmediata, 3 h después del entrenamiento 5 días	n.e.	Sin efecto en consolidación, ni en la curva de adquisición
Bourne y cols. (1992)	Ra Sprague-Dawley edad mediana	Cond. aversivo a sabores	Extrínseco Postentrenam.	Físico Naturación forzada	Moderada	5 min, 15 min después del CLLI	n.e.	Inhibición del condic. de aversión a sabores
<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Moderada	5 min, 9h min después del CLLI	n.e.	Sin efecto
Jodar y cols. (1996)	Ra cepa ddY edad mediana	Extinción pasiva	Extrínseco Postentrenam.	Físico Choque eléctrico	Fuerte 2 mA	1 seg. cada 5 seg. durante 5 min (i) inmediatamente (ii) 15 min, o (iii) 30 min después del entrenamiento	n.e.	Facilita consolidación, evaluado en test de recuerdo 24 h y 96 h postentrenamiento
<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i> , a partir de 2 h después del entrenamiento	n.e.	Sin efecto
Johnston y Rose (1998)	Po Ross Chunky 1 día de edad	Extinción pasiva (entrenam. débil)	Extrínseco Postentrenam.	Social Aislamiento	Moderada	1 h inmediatamente después del entrenamiento	↑ Cort impl. GR	Facilita consolidación, evaluada en test de recuerdo 24 h postentren (Inhibida por aCR)
<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i> , a partir de 2 h después del entrenamiento	n.e.	Sin efecto

Tabla 2b
EFECTOS DEL ESTRÉS AGUDO EN LA CONSOLIDACIÓN

Referencia	Animal	Prueba	Tipo E.	Origen E.	Intensidad E.	Duración y Frecuencia	Actividad Hormonal	Efecto Cognitivo
Sandi y Rose (1997a)	Po Ross Chunky 1 día de edad	Evitación pasiva	Intrínseco	Físico Sustancia aversiva MeA	Debil: 10% MeA Fuerte: 100% MeA	1 presentación gustativa	= Cort ↑ Cort	Debil: Sólo memoria a corto plazo Fuerte: Memoria a largo plazo
Cordero y cols. (1998)	Ra Wistar macho edad adulta joven	Cond. miedo al contexto	Intrínseco	Físico Choque eléctrico	Leve: 0.2 mA Moderada: 0.4 mA Fuerte: 1 mA	1 seq. cada 60 seg 3 ensayos	↑ Cort > Intens. E. > Cort	A mayor intensidad del estrés, mayor condicionamiento del miedo
Rudy (1996)	Ra Long Evans edad joven	Cond. miedo al contexto	Extrínseco	Social Aislamiento	Moderada	15 min. o > 1 h. (i) < 2 h o (ii) 24 h después del entrenam.	n.e.	Duración mayor de 1 h. iniciando: (i) < 2 h: inhibe la consolidación (ii) 24 h: sin efecto
<i>idem</i>	<i>idem</i>	Cond. miedo a un tono	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Sin efecto
Rudy y cols. (1999)	Ra Long Evans edad joven	Cond. miedo al contexto	Extrínseco	Social Aislamiento	Moderada	3 h. inmediatamente después del entrenam.	péptidos opioideos	Inhibe la consolidación
Sandi y cols. (1997)	Ra Wistar M Ed adulta joven	Laberinto acuático de Morris	Intrínseco	Físico Ambiente acuático	(i) Fuerte: 19°C (ii) Debil: 25°C	4 ensayos/día durante 3 días, test: 7 días post-entrenamiento	↑ Cort (más en 19°C)	Mejor consolidación y retención a largo plazo, con entrenam a 19°C que a 25°C
Cabib y cols. (1997)	Ra DBA M Ed adulta joven	Evitación pasiva (choque 0.2 mA)	Extrínseco	Físico farmovoltización	Moderada-Fuerte	(i) 15 (ii) 30 (iii) 60 min dado (a) inmediatamente, ó (b) 120 min después del entrenam	n.e.	Inhibe consolidación (> 15 min i. s) es inmediato, no retrasado 120 min. Test: 24 h

Tabla 2c
EFECTOS DEL ESTRÉS AGUDO EN LA CONSOLIDACIÓN

Referencia	Animal	Prueba	Tipo E.	Origen E.	Intensidad E.	Duración y Frecuencia	Actividad Hormonal	Efecto Cognitivo
Bevilin y Shors (1998)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	Cond. clásico Reflejo parpadal Modalidad de 'maza' (demora de 500 ms entre EC y EI)	Extrínseco Post-entrenam	Físico Choques eléctricos e inmovilización	Fuerte 1 mA	90 choques de 1 seg.	n.e.	Sin efecto

Tabla 3a
EFECTOS DEL ESTRÉS AGUDO EN EL RECUERDO

Referencia	Animal	Prueba	Tipo E.	Origen E.	Intensidad E.	Duración y Frecuencia	Actividad Hormonal	Efecto Cognitivo
Astar y cols. (1996)	Ra cepa ddY Ed. mediana	Evaluación pasiva	Extrínseco Pre-test	Físico Choque eléctrico	Fuerte 2 mA	1 seg. cada 5 seg. durante 5 min. (i) 15 min. (ii) 30 min. o (iii) 2-3 h antes del test	n.e.	(i, ii) 15-30 min: Facilita recuerdo no la memoria de referencia (iii) 2-3 h: Sin efecto
Diamond y cols. (1996)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	Laberinto radial (14 brazos) memoria (i) trabajo y (ii) retención	Extrínseco Pre-test de memoria trabajo	Psicológico Ambiente novedoso	Leve	4 h/día, demora entre ensayos de entrenam	↑ Cort	Inhibe la memoria de trabajo, pero no la memoria de referencia Inhibe la recuperación de información, no la adquisición
Kant y cols. (1997)	Ra Sprague-Dawley Ed. mediana	Cond. operante Progr razón fija	Extrínseco Durante test	Físico Choque eléctrico (i) evitable (ii) no evitable	Variada 0.16, 0.32, 0.65 1.3, y 2.6 mA	5 seg. 1 cada 5 min continuado durante 7 días	n.e.	Inhibe recuerdo solo el primer día en los dos grupos de estrés (i) evitable y (ii) no evitable
Stillman y cols. (1998)	Ra Fisher-344 M - Ed. mediana	Laberinto radial 8 brazos - R	Extrínseco Pre-test	Físico Inmovilización en agua	Moderada: 37°C Fuerte: 20°C	15 min	n.e.	Sólo un efecto manifiesto con 20°C Deterioro del recuerdo y la memoria de trabajo
Richter-Levin (1998)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	Laberinto acuático de Morris	Extrínseco Pre-test	Físico Inmersión bajo el agua	Fuerte	1 min natación más 30 seg. inmersión 1 h antes del test	n.e.	Inhibe el recuerdo y el efecto se mantiene 3 semanas después Efecto dependiente del contexto
de Quervain y cols. (1998)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	Laberinto acuático de Morris	Extrínseco Pre-test	Físico Choque eléctrico	Fuerte 0.8 mA	1 seg. 1 cada 5 seg Total: 3 choques (i) 2 min, (ii) 30 min, o (iii) 4 h antes del test	corticosterona	(i, ii) 2 min o 4 h: Sin efecto (iii) 30 min: Inhibe el recuerdo (Efecto revertido por metirapryva)
Wang y cols. (2000)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	Laberinto acuático de Morris	Extrínseco Pre-test	Físico Inmersión bajo el agua	Fuerte	1 min natación más 30 seg inmersión 20 min antes del test	n.e.	Inhibe el recuerdo

Tabla 3b
 EFECTOS DEL ESTRÉS AGUDO EN EL RECUERDO

Referencia	Animal	Prueba	Tipo E.	Origen E.	Intensidad E.	Duración y Frecuencia	Actividad Hormonal	Efecto Cognitivo
Kruyt y cols. (2000)	Ra Wistar M Ed. adulta joven	Laberinto acuático de Morris	Extrínseco Pre-test 30 min	Físico Choque eléctrico	Fuerte 1 mA	1 seg. 1 cada 1 min Total: 3 choques 30 min antes del test	n.e.	Sólo inhibe el recuerdo en memorias labiles, no en las bien establecidas

4.2. Efectos de la manipulación aguda de los glucocorticoides

En lo que respecta al análisis de los efectos de la administración aguda de glucocorticoides sobre la función cognitiva, se incluyeron aquellos trabajos en los que el objetivo total, o parcial, del artículo publicado incluyera la manipulación de aguda de los niveles de glucocorticoides o de sus mecanismos de acción, como variable independiente, y la evaluación del rendimiento en la prueba de memoria, como variable dependiente.

Los resultados correspondientes al análisis realizado, se presentan en las tablas que se incluyen a continuación, de acuerdo con el siguiente orden:

- Efectos de la manipulación aguda de los glucocorticoides en la adquisición (Tabla 4: subdivisiones a, b y c)
- Efectos de la manipulación aguda de los glucocorticoides en la consolidación (Tabla 5: subdivisiones a, b, c y d)
- Efectos de la manipulación aguda de los glucocorticoides en el recuerdo (Tabla 6: subdivisión a)

Tabla 4a

EFFECTOS DE LA MANIPULACIÓN AGUDA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA ADQUISICIÓN

Referencia	Animal	Manipulación	Dosis	Tiempo Man.	Prueba	Origen E.	Intensidad E.	Efecto Cognitivo
Peters y cols. (1991)	Ra CD-1 M-Ed mediana	ADX	n.r.	pre-entrenam.	Natación forzada Indef. Aprendiz.	Físico Ambiente acuático	Levy-Fuerte 20, 25, 30, 35°C	ADX: inhibe la adquisición de la respuesta de inmovilidad solo a la temperatura de agua. 25°C
<i>idem</i>	<i>idem</i>	aGR: RU38486, s.e.	3, 2, 10, ó 32 mg/kg	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Moderada 25°C	aGR (ó 2 mg/kg): inhibe la adquisición de la respuesta de inmovilidad
Ozid y de Kleef (1992)	Ra Wistar - M Ed adulta joven	(i) adrenalecтомia (ii) aMR: RU28318 (iii) a GR: RU38486 ambos i.e.v.	aMR: 100 ng aGR: 100 ng	pre-entrenam	Labirinto acuático de Morris	Físico Ambiente acuático	Moderada 26°C	(i) ADX: Inhibe el aprendizaje (ii) aMR: Sin efecto en adquisición Altera estrategias de orientación (iii) a GR: Sin efecto en adquisición
Papalos y cols. (1993)	Ra Sprague-Dawley: Ed adulta joven	aGR: RU38486, s.e.	25 mg/kg	pre-entrenam y pre-test (i) 15 min, (ii) 2 h	Indefensión aprendida	Físico Chaque eléctrico	Fuerte 0.8 mA, 40 min	Sin efecto
<i>idem</i>	<i>idem</i>	aGR: RU38486 (i) i.e.v., (ii) giro domado	4 ng	pre-entrenam y pre-test 2 h	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Sin efecto
Sandi y Rose (1994a)	Po Ross Chunky 1 día de edad	Cort. intracerebral (IMIV)	0.1, 1 ó 2 µg	pre-entrenam 15 min	Evitación pasiva versión débil	Físico Sustancia aversiva	Débil 10% MeA	Cort (1 µg): facilita retención 0.1 ó 2 µg: Sin efecto lícteo U-invertida (adquisición?)
Rousse y cols. (1997)	Rn cepa control y cepa transgénica ↓ r ⁺ GR -Ed. joven	transgénicos (↓ r ⁺ GR)	n.r.	pre-entrenam	(i) Labirinto acuático (ii) Labirinto radial	(i) Físico: agua (ii) Biológico: privación comida	Moderada (i) Agua: 23°C (ii) Privación: 23 h/día	Inhibida la adquisición en los dos laberintos
Cordero y Sandi (1998)	Ra Wistar M Ed adulta joven	aMR: RU28318 aGR: RU38486 i.e.v.	aMR: 100 ng aGR: 100 ng	pre-entrenam 45-60 min	Cond. Misclo al contexto	Físico Cheque eléctrico	(i) Moderada: 0.4 mA (ii) Fuerte: 1 mA	Sin efecto en el entrenamiento

Tabla 4b
EFECTOS DE LA MANIPULACIÓN AGUDA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA ADQUISICIÓN

Referencia	Animal	Manipulación	Dosis	Tiempo Man.	Prueba	Origen E.	Intensidad E.	Efecto Cognitivo
Roozendaal y cols. (1996a)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	ADX	n.r.	Pre-entrenam	Laberinto acuático de Morris	Físico Ambiente acuático	Moderada 27°C	Inhibe la curva de aprendizaje
Roozendaal y cols. (1996b)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	metirapona s.c.	25, 50 mg/kg	Pre-entrenam	Laberinto acuático de Morris	Físico Ambiente acuático	Moderada 27°C	Inhibe la curva de aprendizaje
de Quervain y cols. (1998)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	corticosterona s.c.	3 mg/kg	Pre-entrenam 30 min	Laberinto acuático de Morris	Físico Ambiente acuático	Moderada 27°C	Sin efecto en la adquisición
Pugh y cols. (1997a)	Ra Long Evans H/M - Ed joven	aGR: RUJ38486 y RUJ40555 s.c.	RU3: 10 mg/kg RU4: 30 mg/kg	Pre-entrenam 1 h	Cond. miedo al (i) tono, (ii) contexto	Físico Choque eléctrico	Moderada 0.4 mA	Inhibe el condicionamiento de miedo al contexto. En tema: Sin efecto
Fleisher y cols. (1997)	Ra Long Evans H/M - Ed joven	DHEA-S (ADX farmacológica) diluido en bebida	1 g/10 L	Pre-entrenam durante 5 días	Cond. miedo al (i) tono, (ii) contexto	Físico Choque eléctrico	Moderada 0.4 mA	Sin efecto en adquisición (En tema: sí en consolidación - Tabla 5)
Roozendaal y McCaughy (1997)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	aGR: RUJ38486 intra-amiélgalar	0.3, 1, 3 mg	Pre-entrenam 10 min	Laberinto acuático de Morris	Físico Ambiente acuático	Moderada 27°C	Sin efecto en adquisición (sí en consolidación - Tabla 5)
Douras y cols. (1998)	Ra Wistar M Ed adulta joven	aMR: RUJ28318 aGR: RUJ38486 ó aMR+aGR, s.c.	aMR: 10 mg/kg aGR: 25 mg/kg	Durante entrenam Tras 1er ensayo: días 1, 3, 5 y 7	Discriminación Espacial (Trole board) R: chocolate	n.r. (prueba apetitiva)	n.r.	aMR: reduce memoria de referencia aGR: Sin efecto aMR+aGR: reduce también memoria de trabajo

Tabla 4c
EFECTOS DE LA MANIPULACIÓN AGUDA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA ADQUISICIÓN

Referencia	Animal	Manipulación	Dosis	Tiempo Man.	Prueba	Origen E.	Intensidad E.	Efecto Cognitivo
Olizl y cols. (1988a)	Ra Wistar - M	aGR: RU38486 i.c.v. - mini bomba	10 ó 100 ng/h	Desde 1 día pre-entr y durante pruebas	Laberinto acuático de Morris	Físico Ambiente acuático	Moderada 26°C	Facilita la curva de adquisición
<i>idem</i>	<i>idem</i>	aGR: RU38486 i.c.v.	10, 100 ng	Pre-entrenamiento cada día, 45-60 min 3 días de entrenam	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Inhibe la curva de aprendizaje Efecto con las dos dosis, aunque mayor con 100 ng
Olizl y cols. (1988b)	Ra Wistar - M Ed. adulta joven	aGR: RU38486 intra-hipocámpal	10, 100 ng	(i) Pre-entrenam, o (ii) Post-entrenam Día 1 (tres días entrenam	Laberinto acuático de Morris	Físico Ambiente acuático	Moderada 26°C	Pre-: No afecta adquisición Día 1 Pre- y Post-: Potencian consolidación en Test: Día 2 (24 h). Más efectiva la dosis 100 ng. Otros 1 Días: sin efecto

Tabla 5a

EFFECTOS DE LA MANIPULACIÓN AGUDA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA CONSOLIDACIÓN

Referencia	Animal	Manipulación	Dosis	Tiempo Man.	Prueba	Origen E.	Intensidad E.	Efecto Cognitivo
Mitchell y Mcaney (1991)	Ra Long-Evans M-Ed adulta joven	(i) ADX (ii) ADX + Cort s.c.	Cort: 0.1, 1, 5 ó 10 mg/kg	(i) pre-entrenam (ii) post-entrenam	Natación forzada	Físico Ambiente acuático	Moderada 22°C	(i) ADX: inhibe la consolidación (ii) + Cort post-entren (2.1 mg): revierte parcialmente la interferencia de ADX
Peters y cols. (1991)	Rn CD-1 M-Ed mediana	(i) ADX + Cort (ii) ADX + Dex	Cort: 0.5, 1, 2 mg/kg. Dex: 5, 50, 100 µg/kg	post-entrenam	Natación forzada	Físico Ambiente acuático	Moderada 25°C	Cort (1 mg) y Dex (50 µg): reverten el efecto inhibitor de ADX en la respuesta de inmovilización
Ouzly de Kloet (1992)	Ra Wistar - M Ed adulta joven	(i) aMR: RU28318 (ii) a GR: RU38486 ambos i.c.v.	aMR: 100 ng aGR: 100 ng	pre-entrenam. o post-entrenam. el primer día entrenam.	Laberinto acuático de Morris	Físico Ambiente acuático	Moderada 26°C	(i) aGR: Interfiere la consolidación (ii) aMR: Sin efecto en consolidación
Sandi y Rose (1994a)	Po Ross Chunky 1 día de edad	Cort, intracerebral	1 µg	post-entrenam 5, 30, 60, 120 180, ó 360 min	Evitación pasiva versión débil	Físico Sustancia aversiva	Leve 10% MeA	Cort (< 1h post-entrenam): facilita adquisición inyección después: Sin efecto
Sandi y Rose (1994b)	Po Ross Chunky 1 día de edad	aMR: RU28318 aGR: RU38486 intracerebral	aMR: 0.25, 1 ó 2 ng a GR: 0.25, 1 ó 2 ng	pre-entrenam 15 min	Evitación pasiva	Físico Sustancia aversiva	Fuerte 100% MeA	aMR (2 ng): Inhibe la retención (>4 h res) altera estrategias aGR (1 ng): Inhibe retención (>4 h res)
<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	aMR: 2, 20 ó 100 ng a GR: 1, 20 ó 100 ng	post-entrenam 5 min	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Sin efecto
Sandi y Rose (1997a)	Po Ross Chunky 1 día de edad	Cort, intracerebral	0.1, 1 ó 5 µg	post-entrenam 5 min	Evitación pasiva versión (i) débil y (ii) fuerte	Físico Sustancia aversiva	Leve: 10% MeA Fuerte: 100% MeA	Débil: Cort (1 µg): Facilita Fuerte: Cort 1 y 5 µg: Inhibe aprendizaje (si inyección ≤ 15 min post-entrenam)

Tabla 5b

EFFECTOS DE LA MANIPULACIÓN AGUDA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA CONSOLIDACIÓN

Referencia	Animal	Manipulación	Dosis	Tiempo Man.	Prueba	Origen E.	Intensidad E.	Efecto
Loscertales y cols. (1997)	Po Röss Chunky 1 día de edad	Inhibidores Cort. (i) metirapona (ii) gluatirrida i.p.	(i) Metirapona: 1, 5, 10 ó 50 mg/kg (ii) Aminoglut: 1, 10, ó 50 mg/kg	pre-entrenam (i) Met: 90 min (ii) Aminoglut: 60 min	Evitación pasiva	Físico Sustancia aversiva	Fuerte 100% MeA	Mel (≥10 mg): Inhibe retención Aminoglut (50 mg): Inhibe retención
Sandi y cols. (1997)	Ra Wistar M Ed adulta joven	Corticosterona i.p.	5 mg/kg	post-entrenam (inmediatamente)	Laboratorio acústico de Morris	Físico Ambiente acústico	(i) Fuerte: 19°C (ii) Moderada: 25°C	Cort facilita la consolidación en 25°C y la memoria a largo plazo En 19°C: Sin efecto
Cordero y Simdi (1998)	Ra Wistar M Ed adulta joven	aMR: RU28318 aGR: RU38486 i.c.v.	aMR: 100 ng aGR: 100 ng	pre-entrenam 45-60 min	Cond. Miedo al contexto	Físico Choque eléctrico	(i) Moderada: 0.4 mA (ii) Fuerte: 1 mA	(i) 0.4 mA: solo aGR inhibe la consolidación, ↓ retención (ii) 1 mA: Sin efecto
<i>idem</i>	<i>idem</i>	Corticosterona i.p.	5 mg/kg	post-entrenam (inmediatamente)	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Leve: 0.2 mA	Facilita la consolidación (1 retención, test: 24 h)
Rozendaal y cols. (1996a)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	(i) ADX, (ii) ADX + Cort, (ii) ADX + Dex	Cort: 0.3 mg/kg Dex: 0.3 mg/kg	ADX: Pre-entren Glucos: Post-entren	Laboratorio acústico de Morris	Físico Ambiente acústico	Moderada 27°C	ADX: Inhibe la curva de aprendizaje Dex: Revierte efecto ADX retención Cort: No revierte el efecto de ADX
<i>idem</i>	<i>idem</i>	aMR: RU28318 aGR: RU38486 i.c.v.	aMR: 100 ng aGR: 100 ng	Post-entrenam (inmediatamente)	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	aMR: Sin efecto aGR: Inhibe la consolidación, test de retención 48 h
Rozendaal y cols. (1996b)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	Cort, Dex s.c.	Cort: 0.3 mg/kg Dex: 0.3 mg/kg	Post-entrenam (inmediatamente)	Laboratorio acústico de Morris	Físico Ambiente acústico	Moderada 27°C	Cort: interfiere consolidación Dex: sin efecto - Test: 48 h
<i>idem</i>	<i>idem</i>	Pre-tr: metirapona + Post-tr: (i) Cort, ó (ii) Dex	Cort: 0.3 mg/kg Dex: 0.3 mg/kg	Pre-entren: Met Post-entren: Cort, Dex (inmediatamente)	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Mel: Inhibe adquisición y retención Cort: No revierte Mel retención Dex: Revierte Mel retención (Naja dosis Mel solo: 25 mg/kg)

Tabla 5c

EFFECTOS DE LA MANIPULACIÓN AGUDA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA CONSOLIDACIÓN

Referencia	Animal	Manipulación	Dosis	Tiempo Man.	Prueba	Origen E.	Intensidad E.	Efecto Cognitivo
Roozendaal y McGaugh (1996)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	Dexametasona s.c.	0.3, 1 mg/kg	Post-entrenam (inmediatamente)	Evitación pasiva	Físico Choque eléctrico	Moderada 0.45 mA, 1s	Potencia la consolidación Test de retención: 48 h
Roozendaal y McGaugh (1997)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	agGR: RU28362 intra-amigdalair	1, 3 ng	Post-entrenam (inmediatamente)	Evitación pasiva	Físico Choque eléctrico	Moderada 0.4 mA, 1s	Inyece N. basolateral; potencia la consolidación (3 ng). En N. central: sin efecto. Test: 48 h
<i>idem</i>	<i>idem</i>	aGR: RU38486 intra-amigdalair	0.3, 1, 3 ng	Pre-entrenam 10 min	Laborinto acuático	Físico Ambiente acústico	Moderada 27°C	Sin efecto en adquisición aGR: inhibe la consolidación si se inyecta en N. basolateral, no en N. central. Test: 48 h
Quirarte y cols. (1997)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	agGR: RU28362 intra-amigdalair	1, 3, 10 ng	Post-entrenam (inmediatamente)	Evitación pasiva	Físico Choque eléctrico	Moderada 0.45 mA, 1s	Inyece N. basolateral; potencia la consolidación (1 y 3 ng). Dosis mayor: (10 ng) sin efecto. Test: 48 h
<i>idem</i>	<i>idem</i>	Dexametasona s.c.	0.3 mg/kg	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Potencia la consolidación Test: 48 h
Pugh y cols. (1997a)	Ra Long Evans H/M - Ed joven	aGR: RU38486 s.c.	10 mg/kg	Post-entrenam 24 h	Cond. miedo a el contexto	Físico Choque eléctrico	Moderada 0.4 mA, 2 s, 2	Sin efecto en test de retención Test: 48 h post-entrenamiento
<i>idem</i>	<i>idem</i>	aGR: RU40555 s.c.	30 mg/kg	Post-entrenam (inmediatamente)	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Inhibe la consolidación Test: 24 h post-entrenamiento
<i>idem</i>	<i>idem</i>	aGR: RU40555 s.c.	30 mg/kg	Post-entrenam (inmediatamente)	el tono	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Sin efecto Test: 24 h post-entrenamiento
Fleishner y cols. (1997)	Ra Long Evans H/M - Ed joven	DHEA-S (ADX farmacológico) diluido en bebida	1 g/10 L	Pre-entrenam durante 5 días	Cond. miedo al (i) tono, (ii) contexto	Físico Choque eléctrico	Moderada 0.4 mA	Inhibe consolidación Cond. miedo al contexto. Sin efecto en Cond. tono Test: 24 h

Tabla 5d
EFECTOS DE LA MANIPULACIÓN AGUDA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA CONSOLIDACIÓN

Referencia	Animal	Manipulación	Dosis	Tiempo Man.	Prueba	Origen E.	Intensidad E.	Efecto Cognitivo
Pugh y cols. (1997b)	Ra Lang Evans HM - Ed joven	ADX	n.r.	Pre-entrenam 4 días	Cond. miedo al (i) tono, (ii) contexto	Físico Choque eléctrico	Moderada 0.4 mA, 2 s, 2	Inhibe la consolidación, sólo en test 24 h, no inmediato y sólo al contexto, no al tono
<i>idem</i>	<i>idem</i>	ADX + Cort	(i) 25 mg/L agua (ii) 0.25, 1, 2.5 mg/kg	Cort: (i) Continúa tras ADX (ii) Post-entrenam	Cond. miedo al contexto	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Las 2 tratamientos de Cort reverten el efecto de ADX Así: Cort potencia la consolidación El efecto de Cort post-entrenam sólo con dosis bajas, no alta (2.5 mg)
Cabib y cols. (1996)	Rn C57BL y DBA M - Ed adulta joven	Corticosterona Ip	0.1, 0.5, 1 mg/kg	Post-entrenam (i) inmediatamente, 6 (ii) 120 min (1 mg)	Evitación pasiva	Físico Choque eléctrico	Leve 0.2 mA, 1 s	C57BL Cort (0.5, 1 mg): Facilita DBA: Cort (0.5, 1 mg): Inhibe la consolidación. Test: 24 h Niveles Cort post-entrenam: menor en C57 que en DBA
Rozendal y cols. (1999)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	sigRR; RU28362 intra-hipocampoal	sigRR: 3, 10, 30 ng	Post-entrenam (inmediatamente)	Evitación pasiva	Físico Choque eléctrico	Moderada 0.35 mA, 1s	Potencia la consolidación (3, 10 ng) 30 ng: Sin efecto - Efecto bifásico Test de retención: -48 h

Tabla 6
EFFECTOS DE LA MANIPULACIÓN AGUDA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN EL RECUERDO

Referencia	Animal	Manipulación	Dosis	Tiempo Man.	Prueba	Origen E.	Intensidad E.	Efecto Cognitivo
Mitchell y Meaney (1991)	Ra Long-Evans M-Ed adulta joven	ADX + Cort s.c.	0.1, 1, 5 ó 10 mg/kg	Cort: post-entren y/ó pre-test	Natación forzada Indef. aprend	Físico Ambiente acuático	Modorada 22°C	(i)ADX: inhibe la retención (ii)+ Cort-pre-test (2 mg): revierte parcialmente la interferencia de ADX (iii)+ Cort post-entren y pre-test: revierte totalmente el efecto de ADX
Papoulos y cols. (1993)	Ra Sprague-Dawley Ed adulta joven	aGR: RU38486, s.c.	25mg/kg	pre-entren y pre-test (i)15min, (ii) 2h	Indefensión Aprendida	Físico Chequeo eléctrico	Fuerte 0.8 mA, 40 min.	Sin efecto
idem	idem	aGR: RU38486 (i) i.e.v., (ii) giro dentado	4ng	pre-entrenam y pre-test 2 h	idem	idem	idem	Sin efecto
Sandi y Rose (1994b)	Po Ross Chunky 1 día de edad	aMR: RU28318 aGR: RU38486 Intra cerebral (IMBIV)	aMR: 2 ng aGR: 1 ng	pre-test 15 min	Evitación pasiva	Físico Sustancia aversiva	Fuerte 100% MeA	Sin efecto
Rozenzbaal y cols. (1994b)	Ra Sprague-Dawley M-Ed adulta joven	Metirapona s.c.	25, 50 mg/kg	pre-test 90 min	Cond miedo al contacto	Físico Cheque eléctrico	Modorada 0.45 mA, 3 seg	Mel (50 mg): Inhiben retención Dosis menor: Sin efecto
De Quervain y cols. (1998)	Ra Sprague-Dawley M-Ed adulta joven	Corticosterona s.c.	0.3, 1, 3 mg/kg	pre-test 30 min	Laberinto acuático de Morris	Físico Ambiente acuático	Modorada 27°C	Interfiere con recuerdo (1 y 3 mg)
Yau y cols. (1999)	Ra Lister Hooded M-Ed mediana	aMR: RU28318 i.e.v. - mini Bomba	1(60 ng/h	post-entrenam (durante 12 días)	Laberinto acuático de Morris	Físico Ambiente acuático	Modorada 26°C	Reduce más ligeramente el recuerdo en test de transferencia, no en aprendizaje

Capítulo 5

**ESTRÉS Y GLUCOCORTICOIDES:
EFECTOS CRÓNICOS EN LOS PROCESOS
COGNITIVOS**

5. ESTRÉS Y GLUCOCORTICOIDES: EFECTOS CRÓNICOS EN LOS PROCESOS COGNITIVOS

A continuación, evaluamos aquellos trabajos en los que se estudió el efecto bien de la vivencia crónica de situaciones estresantes, o bien de la administración crónica de glucocorticoides o compuestos relacionados con los mismos, sobre los procesos de (i) adquisición, (ii) consolidación, o (iii) recuerdo.

5.1. Efectos del estrés crónico

Para realizar el análisis de los efectos del estrés crónico sobre la función cognitiva, se incluyeron aquellos trabajos en los que el objetivo total o parcial del artículo publicado incluyera, la administración explícita de un estresor de forma crónica, como variable independiente, y la evaluación del rendimiento en la prueba de memoria, como variable dependiente. Como estrés crónico, se consideró aquel que, o bien es experimentado de forma sostenida y/o repetida a lo largo del tiempo (días, semanas, meses).

Los resultados correspondientes al análisis realizado, se presentan en las tablas que se incluyen a continuación, de acuerdo con el siguiente orden:

- Efectos del estrés crónico en la adquisición (Tabla 7: subdivisiones a y b)
- Efectos del estrés crónico en la consolidación (Tabla 8)
- Efectos del estrés crónico en el recuerdo (Tabla 9)

Tabla 7a
EFECTOS DEL ESTRÉS CRÓNICO EN LA ADQUISICIÓN

Referencia	Animal	Prueba	Tipo E.	Origen E.	Intensidad E.	Duración y Frecuencia	Actividad Hormonal	Efecto Cognitivo
Laine y cols. (1994)	Ra Sprague-Dawley M - Ed. adulta joven	Laberinto radial (8 brazos)	Extrínseco Pre-entrenam	Físico Inmovilización	Fuerte	6 h/día durante 21 días	n.e.	Ligera reducción de la adquisición Efecto reversible (después del tratamiento)
Bonhoff y cols. (1995)	Ra Long Evans M - Ed. mediana	Laberinto acuático de Morris	Extrínseco Pre-entrenam	Social R asociación de machos, con presencia de hembras	Moderada - Fuerte	24 h/día durante 6 meses	1 Cort	Inhibe la adquisición de forma duradera (días 2-6). Sin efecto en memoria subsiguiente. Cort implicada en el efecto que se revierte si ADX (+ Cort sustitutiva a nivel basal)
Maby y cols. (1996)	Ra Fisher 344 Ed (f) adulta joven (ii) vieja	Laberinto acuático especial: discriminación	Extrínseco Pre-entrenam	Físico Inmersión asistida en agua de 30°C	Moderada	15 min/día durante 28 días	n.e.	Jóvenes: Sin efecto Viejos: Elimina el deterioro propio del envejecimiento (En ellos también se mejora una prueba visual)
Laine y cols. (1996)	Ra Sprague-Dawley M - Ed. adulta joven	Laberinto radial (8 brazos)	Extrínseco Pre-entrenam	Físico Inmovilización	Fuerte	6 h/día durante (i) 7, ó (ii) 13 días	cort/teosterona	7 días: Sin efecto 13 días: Ligera mejora rendimiento (Correlación + con Cort post-estres. > Cort → mejor rendimiento)
Conrad y cols. (1996)	Ra Sprague-Dawley M - Ed. adulta joven	Laberinto en 'Y' aprendizaje especial	Extrínseco Pre-entrenam	Físico Inmovilización	Fuerte	6 h/día durante 21 días	n.e.	Reduce ligeramente rendimiento en memoria espacial a corto plazo
Cahib y cols. (1997)	Rn DBA - M Ed. adulta joven	Evaluación pasiva (choque 0.2 mA)	Extrínseco Pre-entrenam	Biológico Privación alimento (hasta 75% de su peso)	Moderada - Fuerte	23 h/día durante 13 días	n.e.	No afecta ni adquisición, ni retención
Bauman y cols. (1998)	Ra Sprague-Dawley M - Ed. mediana	Alemancia demorada - R' Cond. operante	Extrínseco Pre-entrenam	Físico Choque eléctrico	Moderada - varia: 0.16, 0.32, 0.65 1.3 y 2.6 mA	5 seg. 1 cada 5 min Total: 15 min Durante 14 días	n.e.	No afecta la adquisición; si acaso leve facilitación

Tabla 7b-
EFECTOS DEL ESTRÉS CRÓNICO EN LA ADQUISICIÓN

Referencia	Animal	Prueba	Tipo E.	Origen E.	Intensidad E.	Duración y Frecuencia	Actividad Hormonal	Efecto Cognitivo
Conrad y cols. (1999)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta joven	Cond. mixto (i) al tono, (ii) al contexto (choque 0.4 mA)	Extrínseco Pre-entrenam	Físico Inmovilización	Fuerte	6 h/día durante 21 días	n.e.	Facilita la adquisición (?) ambos cond (efecto atribuido a consolidación ver Tabla 8)
Conrady cols. (1999)	Ra Wistar M Ed joven adulta	Laberinto acuático de Morris (24°C)	Extrínseco Pre-entrenam	Físico Inmovilización	Fuerte	6 h/día durante 21 días	n.e.	Sin efecto en el aprendizaje, solo ligera reducción en los 2-3 primeros ensayos Después: inhibido el aprendizaje inverso (en primeros ensayos)
Sardi y cols. (2000)	Ra Wistar M Ed joven adulta	Cond. mixto al contexto (choque 1 mA)	Extrínseco Pre-entrenam	Físico Inmovilización	Fuerte	6h/día durante 21 días	n.e.	Facilita la adquisición y retención. Test: 24 h
Mizoguchi y cols. (2000)	Ra Wistar M Ed adulta	Laberinto en Y Prueba de alternancia	Extrínseco Pre-entrenam	Físico Inmovilización en agua fría (21°C)	Fuerte	2 h/día durante 28 días	n.e.	Inhibe la memoria de trabajo, pero está intacta la memoria de referencia

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Tabla 8
EFFECTOS DEL ESTRÉS CRÓNICO EN LA CONSOLIDACIÓN

Referencia	Animal	Prueba	Tipo E.	Origen E.	Intensidad E.	Duración y Frecuencia	Actividad Hormonal	Efecto Cognitivo
Comad y cols. (1999)	Ra Sprague-Dawley M - Ed joven adulta	Cond. mixto (i) al tono (ii) al contexto (choque 0.4 mA)	Extrínseco Pre-entramam	Físico Inmovilización	Fuerte	6h/día durante 21 días	n.e.	Facilita el condicionamiento del miedo tanto (i) al tono, como (ii) al contexto

Tabla 9
EFECTOS DEL ESTRÉS CRÓNICO EN EL RECUERDO

Referencia	Animal	Prueba	Tipo E.	Origen E.	Intensidad E.	Duración y Frecuencia	Actividad Hormonal	Efecto Cognitivo
Bauman y cols. (1998)	Ra Sprague-Dawley M - Ed mediana	Alernancia demorada - R' Cond. operante	Extrínseco Post-entrenam	Físico Choque eléctrico	Moderada - varia: 0.16, 0.32, 0.65 1.3 y 2.6 mA	5 ses. 1 cada 5 min Total: 15 min Durante 7 días	n.e.	Perjudica el recuerdo (el 1er día post-estrés, no después)

5.2. Efectos de la administración crónica de glucocorticoides

En lo que respecta al análisis de los efectos de la administración crónica de glucocorticoides sobre la función cognitiva, se incluyeron aquellos trabajos en los que el objetivo total, o parcial, del artículo publicado incluyera la manipulación de aguda de los niveles de glucocorticoides o de sus mecanismos de acción, como variable independiente, y la evaluación del rendimiento en la prueba de memoria, como variable dependiente.

Los resultados correspondientes al análisis realizado, se presentan en las tablas que se incluyen a continuación, de acuerdo con el siguiente orden:

- Efectos de la administración crónica de los glucocorticoides en la adquisición (Tabla 10)
- Efectos de la administración crónica de los glucocorticoides en la consolidación (Tabla 11)
- Efectos de la administración crónica de los glucocorticoides en el recuerdo (Tabla 12)

EFFECTOS DE LA MANIPULACIÓN CRÓNICA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA ADQUISICIÓN

Referencia	Animal	Manipulación	Dosis	Tiempo M.	Prueba	Origen E.	Intensidad E.	Efecto Cognitivo
Dachir y cols. (1993)	Ra Fisher 344 M - Ed adulta joven	Corticosterona, s.c. (bolsas difusión continua)	3 reemplazos de 200 mg	Pre-entrenam (i) 6 semanas (ii) 9 semanas	Laberinto radial (8 brazos)	Psicológico (Ambiente nuevo) Biológico (Restricción, ↓ 10% peso)	Moderada	9 sem: Inhibe la adquisición (días 1-5) 6 sem: Sin efecto
Ahval y cols. (1994)	Ra Fisher 344 Ed mediana (12 meses)	Corticosterona, s.c. (bolsas difusión continua)	3 reemplazos de 200 mg	Pre-entrenam durante 9 sem	Laberinto radial (8 brazos)	Psicológico (Ambiente nuevo) Biológico (?)	Moderada	Las ratas fueron clasificadas previamente según su rendimiento en el laberinto acuático: (a) buena ó (b) mala curva de aprendizaje. El tratamiento de Cort. sólo influye en las "buenas" induciendo en ellas niveles de aprendizaje en el laberinto radial, similar a las "malas", cuyo rendimiento es bajo, con o sin tratamiento de Cort
Bodoff y cols. (1995)	Ra Long Evans M - Ed (f) adulta joven, (ii) mediana	Corticosterona, s.c. (bolsas difusión continua)	2 reemplazos de 200 mg	Pre-entrenam durante 1 mes	Laberinto acuático de Morris	Físico Ambiente acuático	Moderada	Sin efecto en el rendimiento, ni en jóvenes ni en maduras
<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	8 reemplazos de 200 mg	Pre-entrenam durante 3 meses	<i>idem</i>	<i>idem</i>	<i>idem</i>	Jóvenes: Sin efecto Maduras: Retardo en adquisición, pero intacta la memoria a largo plazo. Efecto dependiente de la dosis (> a > dosis)
Bardgett y cols. (1996)	Ra Long Evans M - Ed adulta joven	Corticosterona, s.c. inyecciones	10 mg/kg cada día	Pre-entrenam durante 8 sem	Laberinto Barnes (plataforma elevada) R ⁺ : tunel de escape	Psicológico Espacio abierto y luz fuerte	Moderada	No se altera ni la adquisición de la tarea ni un aprendizaje inverso
Endo y cols. (1996)	Ra Wistar M Ed. adulta joven	Corticosterona, s.c. (bolsas difusión continua)	3 reemplazos de 100 mg	Pre-entrenam durante 3 meses	Laberinto radial (8 brazos)	Biológico (Restricción alimento: ↓ 10-15% peso)	Moderada	Reducción en la curva de adquisición, tanto si el tratamiento es suspendido antes de la prueba como si continúa durante la misma
Bennet y cols. (1996)	Ra Sprague-Dawley M - Ed adulta	Corticosterona, s.c. (bolsas difusión continua)	1 reemplazo de 100 mg	Pre-entrenam (1 sem) y durante critere	Laberinto acuático de Morris	Físico (Ambiente acuático)	Moderada 24-25°C	Facilita la adquisición (días 1-4) Sin efecto en memoria posterior (test de transferencia)

Tabla 10b
EFECTOS DE LA MANIPULACIÓN CRÓNICA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA ADQUISICIÓN

Referencia	Animal	Manipulación	Dosis	Tiempo M.	Prueba	Origen E.	Intensidad E.	Efecto Cognitivo
McLay y cols. (1998)	Ra Fisher 344 X Brown Norway M - Ed adulta joven	Corticosterona, s.c. (bolos difusión continua)	4 reemplazos de 150 mg	Pre-entrenam durante 3 meses	3 laberintos: 1º: acuñico, 2º: Barnes, 3º: radial	1º: Físico 2º: Psicológico 3º: Holístico	Moderada	Adquisición inhibida en todos los laberintos
Loscertales y cols. (1998)	Ra Wistar M Ed adulta joven	Corticosterona, s.c. (bolos difusión continua)	1 reemplazo de 200 mg	Pre-entrenam durante 3 sem	Laberinto acuñico de Morris	Físico (Ambiente acuñico)	Moderada (25°C)	Sin efecto en la adquisición Si tras aprendizaje, se les somete a un aprendizaje inverso, inhibido

Tabla 11
EFFECTOS DE LA MANIPULACION CRONICA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA CONSOLIDACION

Referencia	Animal	Manipulación	Dosis	Tiempo M.	Prueba	Origen E.	Intensidad E.	Efecto
Laine y cols. (1993)	Ra Fisher 344 M - Ed mediana	Corticosterona diluïdo en agua	400 µg/ml	8 semanas Post-entrenam 1 sem. descanso antes del test	Laberinto radial (8 brazos)	Psicológico (Ambiente nuevo) Biológico (Restrucción alimentari) (peso: 80-85%)	Moderada	Sólo en 3 de 10 sujetos: Inhibe el rendimiento en la tarea Resto de sujetos: Sin efecto Las 3 más afectadas consumieron más corticosterona

Tabla 12
EFFECTOS DE LA MANIPULACIÓN CRÓNICA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN EL RECUERDO

Referencia	Animal	Manipulación	Dosis	Tiempo M.	Prueba	Origen E.	Intensidad E.	Efecto Cognitivo
Bisagno y cols. (2000)	Ra Sprague-Dawley M - F34 adulta	Corticosteronan, s.c. (bolsos difusión continua)	2 reemplazos de 200 mg	22 días Pre- y durante el entrenamiento	Evitación Pasiva (0.5 mA, 2 s) Día 21: entren Día 22: test	Fisión (Chocques eléctricas)	Maximizada	No afecta la conducta el día del entrenam Inhibe el recuerdo, pudiendo actuar tanto en consolidación, como en evacuación

Capítulo 6
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

6.1. Efectos del estrés agudo en los procesos de adquisición

En este apartado, se realizaron 24 análisis experimentales (ver Tabla 1).

En todos los estudios analizados, el objetivo se centró en el estudio del estrés 'extrínseco' (tipo de estresor). Posiblemente, el motivo de no contar con trabajos dirigidos a explorar el efecto del estrés 'intrínseco' haya sido debido, no tanto a la inexistencia de los mismos, como al hecho de que no se hayan planteado explícitamente con dicho objetivo, lo que ha podido dificultar su detección para el análisis. Metodológicamente, es difícil establecer, *a priori*, qué tipo de prueba de aprendizaje puede implicar un mayor nivel de estrés durante la realización de la tarea; una estimación que generalmente se evalúa (midiendo, por ejemplo, los niveles de hormonas como la adrenalina o la corticosterona) una vez el animal ha finalizado la misma.

En lo que respecta a los análisis efectuados, 18 de ellos abordaron el estudio del efecto que produce la aplicación de una situación de estrés antes del aprendizaje, frente al número menor de 6 trabajos, en los que se exploró el efecto producido por la aplicación de una estimulación estresante en el momento en el que los animales se encuentran ejecutando la tarea de aprendizaje.

Entre las 18 condiciones experimentales en las que el estrés se administró antes de someter a los animales a la prueba de aprendizaje (**pre-entrenamiento**), se encuentra una cierta diversidad en cuanto al efecto de los diversos tratamientos administrados. No obstante, es posible establecer ciertos patrones comunes entre los resultados obtenidos por distintos estudios:

- Un aprendizaje no asociativo, como es la *sensibilización*, parece verse facilitado por el estrés previo. Los trabajos que abordaron esta posibilidad utilizaron el reflejo parpebral en ratas, y comprobaron que el efecto facilitador es independiente de la intensidad del estresor (Servatius y Shors, 1994; Shors y Servatius, 1997).
- En general, la adquisición del *condicionamiento clásico* se ve facilitada por la vivencia previa de estrés. Dicho efecto aparece particularmente consistente cuando el estrés aplicado alcanza una magnitud considerable (moderada o, incluso preferentemente, fuerte). Se ha observado tanto en pruebas de condicionamiento del miedo (a un tono, o al contexto) (Radulovic y cols., 1999), como en el condicionamiento del reflejo parpebral (Shors y cols., 1992; Servatius y Shors, 1994; Shors y Servatius, 1997), y tanto en ratones, como en ratas. En lo que respecta a este último tipo de condicionamiento, son diversos los estudios efectuados. Ello ha permitido caracterizar exhaustivamente el fenómeno. Así, se trata de una facilitación del condicionamiento por la exposición previa a estrés, que tiene lugar en ratas macho, pero no en hembras (Wood y Shors, 1997), y ocurre tanto en la versión estándar del condicionamiento clásico, como en el condicionamiento de traza (o demorado) (Beylin y Shors, 1998). La potenciación tiene lugar siempre y cuando el estresor alcance una intensidad fuerte, y se mantenga durante un cierto tiempo (mínimo 15 min), y ejerce su acción tanto inmediatamente, como de forma demorada (24 ó 48 h). Por el contrario, un estudio señaló que la adquisición de otro tipo de condicionamiento clásico, el condicionamiento de aversión a sabores, en lugar de verse facilitada por la exposición previa a un estrés moderado, se ve ligeramente perjudicada por dicho tratamiento (Bourne y cols., 1992).
- En lo que respecta al *condicionamiento operante*, el único trabajo analizado indicó, igualmente, un efecto facilitador de la adquisición. Se trató de una prueba de evitación pasiva, en la que se utilizó un estresor de intensidad fuerte, cuya efectividad dependió de su administración temporal próxima a la prueba conductual (Jodar y cols., 1996).

En las pruebas de *aprendizaje relacional*, como la *orientación espacial* en el laberinto acuático, el estrés no afectó la adquisición en ninguno de los estudios evaluados (Warren y cols., 1991; Francis y cols., 1995; Healy y Drugan, 1996). Dicha falta de efecto tuvo lugar tanto al utilizar ratas, como ratones, y ello a pesar de que las intensidades de los estresores utilizados, en todos los trabajos incluidos en el análisis, fueron fuertes.

Por el contrario, el *aprendizaje inverso* en pruebas de orientación espacial (laberinto acuático), se vio siempre inhibido por la exposición previa de los animales a estimulación estresante. El efecto se observó tanto en ratas (Kant, 1993), como en ratones (Francis y cols., 1995), si bien en estos últimos apareció únicamente en una cepa de las 4 evaluadas. En todos los casos, la intensidad del estresor fue fuerte.

En las 6 condiciones experimentales, en las que el estrés se aplicó de forma coincidente con el aprendizaje de la tarea (**en o durante el entrenamiento**), su efecto fue una inhibición -en mayor o menor medida- de la adquisición de la misma. Dicho efecto se observó independientemente de la intensidad del estresor utilizado, y pudo comprobarse tanto en tareas de aprendizaje asociativo (condicionamiento de aversión a sabores y condicionamiento operante) (Bourne y cols., 1992; Kant y cols., 1997; Bouman y cols., 1998), como en la memoria de trabajo en tareas de orientación espacial (Diamond y cols., 1996), fundamentalmente cuando éstas presentan un cierto nivel de dificultad (Diamond y cols., 1999). En todos los casos, los estudios utilizaron ratas como animales de experimentación.

En lo que respecta al **origen del estresor**, la mayoría de los estudios incluyó estresores de tipo físico. Las únicas excepciones fueron un estudio en el que el estresor fue psicológico (ambiente novedoso) (Diamond y cols., 1996) y otro, en el que fue social (exposición a un depredador) (Diamond y cols., 1999). Con respecto al tipo de estrés, podemos decir que sus características no fueron decisivas para el tipo de efecto desempeñado, siendo otros parámetros (como, por ejemplo, el tipo de prueba de aprendizaje) más relevantes que éste para definir el efecto cognitivo del estrés.

Por otra parte, a grandes rasgos, el efecto facilitador del estrés aplicado *pre-entrenamiento* parece manifestarse particularmente cuando la **intensidad del estresor es fuerte**. Sin embargo, la intensidad no aparece como un factor relevante cuando el estrés se administra de forma concurrente con la tarea de aprendizaje.

En cuanto a los parámetros de **duración y frecuencia del estresor**, no es posible establecer ninguna conclusión a partir de los estudios evaluados, debido a la gran diversidad observada en los mismos.

Por último, son escasos los trabajos en los que se evaluó la **actividad hormonal** durante los estudios. Únicamente dos trabajos indican una potenciación de los niveles circulantes de corticosterona de forma concurrente, sin que se haya llevado a cabo un estudio sistemático para evaluar su posible implicación causal (Shors y cols., 1992; Diamond y cols., 1996).

Antes de pasar al siguiente punto, cabe señalar que algunos estudios no han discernido si el efecto del tratamiento tiene lugar a nivel de la adquisición o de la consolidación de la memoria. Aunque, en general, hemos incluido aquí los trabajos en los que explícitamente se observaron efectos sobre la adquisición, algunas veces el efecto del tratamiento únicamente se evidencia al someter, posteriormente, a los animales a un test de recuerdo. Dichos trabajos son difíciles de clasificar. Si bien, cuando la ejecución en la prueba de entrenamiento no se vio afectada de forma manifiesta, su análisis fue incluido en el punto siguiente: "efectos del estrés agudo en los procesos de consolidación".

6.2. Efectos del estrés agudo en los procesos de consolidación

En este apartado, se realizaron 16 análisis experimentales (ver Tabla 2).

De todos los estudios analizados, 3 se centraron en el papel del estrés 'intrínseco' (**tipo de estresor**), mientras que los 13 restantes evaluaron el efecto de la aplicación de un estrés 'extrínseco' a la tarea de aprendizaje, aplicado después de la misma.

Los estudios de *estrés intrínseco*, coincidieron en señalar un efecto potenciador del estrés inducido por la tarea de aprendizaje sobre los procesos de consolidación de la información adquirida. Es decir, a mayor intensidad del estresor, mayor consolidación. Dicho efecto fue observado tanto en pollos (Sandi y Rose, 1997a), como en ratas (Sandi y cols., 1997; Cordero y cols., 1998). En los primeros, el modelo de aprendizaje fue un condicionamiento operante (evitación pasiva), mientras que en las segundas, tanto un aprendizaje relacional de orientación espacial (laberinto acuático), como el condicionamiento del miedo al contexto. En todos los casos, se observó una relación correlacional entre los niveles circulantes de corticosterona en el período posterior al entrenamiento y la retención subsiguiente en la prueba de recuerdo; es decir, a mayor corticosterona, mayor potenciación de la memoria. Los estresores utilizados fueron siempre de origen físico.

En lo que respecta a los estudios de *estrés extrínseco*, los efectos son diversos. De hecho, dependiendo de las características experimentales, se ha observado tanto una facilitación, como una inhibición, e incluso una carencia de efecto sobre los procesos de consolidación. Ahora bien, se puede encontrar un cierto patrón en el signo tomado por los distintos efectos, al considerar el tipo de proceso de aprendizaje implicado en el estudio:

- En líneas generales, la consolidación de procesos de *condicionamiento clásico* tiende a verse inhibida por la exposición a una situación de estrés después de que haya tenido lugar el entrenamiento. Dicho efecto se observó tanto en una prueba de condicionamiento de aversión a sabores (Bourne y cols., 1992), como en otra de condicionamiento de miedo al contexto (Rudy, 1996; Rudy y cols., 1999). En cambio, el condicionamiento del miedo a un tono no se vio afectado por este tipo de manipulación. En todos los casos, los efectos reportados se observaron utilizando una intensidad de estrés moderada (no se evaluaron otras), y siempre únicamente cuando el estrés se aplicó inmediatamente después del entrenamiento, nunca si éste fue demorado. Por otra parte, los estudios analizados incluyeron únicamente ratas, y se observaron independientemente del origen del estresor que, dependiendo del estudio, fue físico (natación forzada) o social (aislamiento).
- En lo que respecta a las pruebas de *condicionamiento operante*, diversos trabajos incluyeron una prueba de evitación pasiva y otro una prueba de evitación activa. Aunque no se observó una coincidencia total, el efecto predominante fue la facilitación de la consolidación. Dicha facilitación se observó tanto en ratones (Jodar y cols., 1996), como en pollos (Johnston y Rose, 1998) entrenados en evitación pasiva, así como en ratas entrenadas en evitación activa. Sin embargo, el efecto fue el opuesto (Cabib y cols., 1997) en otra cepa de ratones entrenados en evitación pasiva. Dichos efectos se observaron siempre utilizando intensidades de los estresores en el rango de moderadas a fuertes, y únicamente se pusieron de manifiesto cuando el estrés se aplicó inmediatamente después del entrenamiento, siendo inefectivos si se demoraba su aplicación.

En lo que respecta al **origen del estresor**, todos los estresores incluidos en los estudios de estrés intrínseco fueron de naturaleza 'física'. Sin embargo, los estudios de estrés extrínseco recogieron

una amplia variedad de estresores (físicos, biológicos y sociales), no pudiendo adscribirse a este parámetro el tipo de efecto cognitivo inducido por los tratamientos respectivos.

En cuanto al parámetro **intensidad del estresor**, los datos disponibles no permiten extraer una conclusión en lo que respecta a los estudios centrados en el estrés extrínseco. Sin embargo, en los estudios acerca del estrés intrínseco, se observó una relación correlacional positiva entre la intensidad del estresor y la potenciación de la memoria. Es decir, a mayor intensidad del estresor, mayor retención subsiguiente.

En cuanto a los parámetros de **duración y frecuencia del estresor**, podemos decir que, en general, la duración del estresor debe extenderse al menos durante un cierto tiempo, tendiendo a ser inefectiva en algunas de las pruebas cuando es demasiado breve.

Finalmente, en lo que respecta a la **actividad hormonal**, un estudio identificó a los péptidos opiáceos (aunque no propiamente hormonas, hemos considerado interesante incluirlos) en un efecto inhibitorio del estrés extrínseco sobre la consolidación. Por el contrario, todos los trabajos en los que se implicó a la corticosterona (así como sus acciones cerebrales a través de los receptores GR) reportaron un efecto potenciador del estrés, tanto intrínseco, como extrínseco, sobre los procesos de consolidación (Sandi y Rose, 1997a; Cordero y cols., 1998; Johnston y Rose, 1998).

6.3. Efectos del estrés agudo en los procesos de recuerdo

En este apartado, se realizaron 8 análisis experimentales (ver Tabla 3).

En todos los estudios analizados, el **tipo de estresor** cuyo efecto cognitivo se evaluó fue 'extrínseco'. En 7 de ellos, el estresor fue aplicado antes de la exposición del individuo al test cognitivo, mientras que en 1 de ellos el estresor se aplicó mientras el animal realizaba el test de recuerdo.

En lo que respecta a los estudios en los que el estrés se aplicó *antes del test de recuerdo*, el efecto mayoritario fue una inhibición en el rendimiento. Así, considerando los tipos de aprendizaje, podemos dividir los efectos del siguiente modo:

- Dicho efecto (inhibición) se observó siempre en las pruebas conductuales de *orientación espacial*, y se puso de manifiesto tanto en la *memoria de referencia* (Stillman y cols., 1998; Richter-Levin, 1998; de Quervain y cols., 1998; Wang y cols., 2000; Krut y cols., 2000) como en la *memoria de trabajo* (Diamond y cols., 1996; Stillman y cols., 1998). Ocurrió, particularmente, bajo condiciones en las que se utilizaron estresores fuertes, sobre todo de tipo físico, y la efectividad de los mismos fue evidente cuando se aplicaron en el rango de 20-60 min antes del test de retención (señalando algunos trabajos su falta de efectividad cuando se aplicaba tanto con mayor como con menor antelación con respecto al test de retención). Este tipo de tiempos de efectividad apoya la implicación de las hormonas glucocorticoides. De hecho, un estudio involucró directamente a la corticosterona en el efecto inhibitorio de la retención inducido por el estrés (de Quervain y cols., 1998). Todos los estudios agrupados bajo este criterio fueron realizados en ratas, cuya edad varió entre adulta joven y mediana.
- Sin embargo, el único estudio en el que se estudió el efecto del estrés previo sobre un aprendizaje de tipo asociativo, en concreto una prueba de *condicionamiento operante*, el test de evitación pasiva, encontró el efecto opuesto, es decir, una facilitación del recuerdo (Jodar y cols., 1996). Dicho efecto se obtuvo utilizando también un estresor físico de intensidad fuerte, y

fue efectivo cuando se administró entre 15-30 min antes del test conductual, pero no cuando se aplicó con mayor antelación. A diferencia de los estudios de aprendizaje relacional, en los que acabamos de indicar que se produjo una facilitación, que se realizaron en ratas, este otro se llevó a cabo en ratones. Pero, además, consideramos quizá más relevante, como diferencia entre ambos tipos de estudios, el hecho de que el aprendizaje de evitación pasiva consiste en un aprendizaje de inhibición conductual.

Por otra parte, en el estudio en el que se aplicó el estrés *durante la tarea de recuerdo*, éste indujo una inhibición en el rendimiento, que únicamente se manifestó en el primer día en el que los animales fueron expuestos a dichas condiciones experimentales (Kant y cols., 1997).

En cuanto al origen del estresor, la gran mayoría de los estudios utilizó estresores de tipo físico. La única excepción fue un estudio en el que el estresor fue psicológico (ambiente novedoso) (Diamond y cols., 1996). La información disponible no nos permite extraer conclusiones con respecto a la posible relevancia de este parámetro. Si bien, dado que el estrés físico indujo efectos de signo opuesto, compartiendo alguno de ellos con los inducidos por el estrés psicológico, en principio, el origen del estresor no parece que deba considerarse como un factor relevante.

Puesto que la mayor parte de los trabajos utilizaron estresores de intensidad fuerte, las conclusiones que puedan extraerse del análisis efectuado en este punto, han de tenerlo en cuenta.

En cuanto a los parámetros de duración y frecuencia del estresor, no es posible establecer ninguna conclusión a partir de los estudios evaluados, debido tanto a la gran diversidad observada en los mismos, como a la ausencia de un estudio sistemático acerca de su posible contribución.

Como comentamos anteriormente, los resultados apuntan a la implicación de la corticosterona (actividad hormonal) en los efectos observados, sobre todo en los relacionados con el recuerdo del aprendizaje espacial en el laberinto acuático (de Quervain y cols., 1998).

6.4. Efectos de la manipulación aguda de los glucocorticoides en los procesos de adquisición

En este apartado, se realizaron 18 análisis experimentales, muchos de los cuales incluyeron también varias subdivisiones (ver Tabla 4).

Al igual que en el punto 6.1, en el que evaluamos el efecto del estrés agudo sobre los procesos de adquisición, nos encontramos ante un punto particularmente difícil, debido al problema inherente al hecho de tener que establecer si un tratamiento aplicado antes del entrenamiento ejerce sus efectos sobre los procesos de adquisición o sobre los de consolidación. Dicha dificultad se ve acrecentada porque, en un gran número de artículos, no se incluyen los datos relativos a la ejecución de los animales en la prueba de entrenamiento. Por ello, para intentar simplificar tanto nuestro análisis, como las posibles conclusiones derivadas del mismo, hemos decidido incluir en este apartado aquellos trabajos en los que existan datos manifiestos sobre el posible efecto del tratamiento en los procesos de adquisición de la tarea. En cambio, incluiremos en el punto siguiente del análisis (6.2), aquellos trabajos en los que, a pesar de realizarse una manipulación de los glucocorticoides antes del entrenamiento, presenten evidencias a favor de la consideración de una incidencia de la misma a nivel de los procesos de consolidación.

En la gran mayoría de los casos, la manipulación de los glucocorticoides se llevó a cabo *antes del entrenamiento*, aunque en dos estudios se realizó *durante el entrenamiento (tiempo de la*

manipulación). Si bien, como en estos últimos su efecto se estudió a continuación, consideraremos todos los estudios de forma conjunta, sin tener en cuenta estas sutiles diferencias en cuanto al momento de administración.

Analizaremos, a continuación, si puede establecerse algún patrón común de los resultados obtenidos atendiendo al tipo de manipulación efectuada sobre los niveles de glucocorticoides, o sus mecanismos de acción:

En cuatro ocasiones, se evaluó el efecto de la práctica de una *adrenalectomía*, inducida bien quirúrgica (Peters y cols., 1991; Oitzl y de Kloet, 1992; Roozendaal y cols., 1996a), o bien farmacológicamente (Fleshner y cols., 1997). En general, este tipo de manipulación indujo un efecto inhibitorio sobre el aprendizaje. No obstante, en ocasiones es difícil establecer si el efecto tuvo lugar a nivel de la adquisición o de la consolidación, siendo evidente cuando la prueba de aprendizaje incluye diversos días de entrenamiento consecutivo, un efecto que, de nuevo, podría tener lugar tanto a nivel de la adquisición, como de la consolidación. El efecto inhibitorio se puso de manifiesto en las pruebas de aprendizaje relacional, como el laberinto acuático de Morris (Oitzl y de Kloet, 1992; Roozendaal y cols., 1996a), así como en la prueba de natación forzada (Peters y cols., 1991), pero no, en cambio, en la adquisición del condicionamiento del miedo (Fleshner y cols., 1997).

Un tratamiento similar al anterior, la administración s.c. de *metirapona* (inhibidor de la síntesis y liberación de corticosterona), también indujo una inhibición de la adquisición de un aprendizaje relacional en el laberinto acuático de Morris; efecto que se observó con una reducción de la curva de aprendizaje a lo largo de los días (Roozendaal y cols., 1996b). Señalemos también en este punto, la posible incidencia del tratamiento, igualmente, en los procesos de consolidación.

En lo que respecta a las manipulaciones dirigidas a interferir con la acción de los glucocorticoides, mediante la administración de *antagonistas específicos para sus receptores intracelulares, MR o GR*, encontramos varios trabajos en los que se incluyen diversas vías de administración de estos antagonistas.

Los *antagonistas de los receptores MR* fueron empleados en un menor número de estudios que los de los receptores GR. En general, el antagonismo de los MR (efectuado tanto mediante administración s.c., como i.c.v.) no indujo ningún efecto en los procesos de adquisición (Oitzl y de Kloet, 1992; Cordero y Sandi, 1998). Si bien, se ha indicado que podría afectar la ejecución en la misma, modificando las estrategias utilizadas por los animales para realizar la prueba cognitiva (Oitzl y de Kloet, 1992; Sandi y Rose, 1994b). La ausencia de efecto tuvo lugar en pruebas de aprendizaje relacional, de condicionamiento clásico y de condicionamiento operante, y utilizando tanto ratas, como pollos, por lo que parece ser un efecto bastante generalizado. Por otra parte, debemos señalar que cuando un antagonista de este tipo se administró durante una tarea de *memoria de referencia*, indujo una inhibición de la misma (Douma y cols., 1998).

Los *antagonistas de los receptores GR* recibieron una mayor atención. Independientemente de la vía de administración utilizada (s.c., i.c.v., intra-amigdalal, intra-hipocampal), la consecuencia más repetida en los distintos estudios fue una falta de efecto (Oitzl y de Kloet, 1992; Papolos y cols., 1993; Roozendaal y McGaugh, 1997; Cordero y Sandi, 1998; Douma y cols., 1998; Oitzl y cols., 1998b). Dicha ausencia de efecto en la ejecución durante la tarea de entrenamiento se puso de manifiesto en pruebas tan variadas como la indefensión aprendida, el condicionamiento del miedo, el laberinto acuático de Morris, o una prueba de discriminación espacial. Todos los

estudios incluyeron ratas como animales experimentales. Ahora bien, debemos indicar que, en 2 análisis, se señala un efecto inhibidor de la administración de aGR (Peters y cols., 1991; Pugh y cols., 1997a; Oitzl y cols., 1998a), si bien en ellos no se puede descartar que el efecto tenga lugar en los procesos de *consolidación*. Además, hemos de comentar un trabajo (Oitzl y cols., 1998a), en el que se incluyó una administración subcrónica de un antagonista GR, cuyo efecto fue la *facilitación* de la curva de aprendizaje, evaluado a lo largo de varios días consecutivos. Esta situación experimental es bastante inusual y su efecto no debe confundirse con el inducido por el antagonismo puntual de los receptores en relación directa con la ejecución de los animales en las pruebas cognitivas.

Otra de las manipulaciones utilizadas para interferir con las acciones de los glucocorticoides a través de sus receptores intracelulares, fue la inducción de *ratones transgénicos* que presentaban una *disminución* notable en el número de *receptores GR* (Rousse y cols., 1997). Estos ratones mostraron una reducción en la adquisición de 2 pruebas de laberinto.

Por último, se ha utilizado también la *administración de corticosterona*, tanto a nivel periférico (s.c.), como a nivel central (intracerebral). Este tratamiento parece no tener efecto sobre la adquisición (de Quervain y cols., 1998; Sandi y cols., 1997). Si bien, un estudio observó un efecto facilitador en U-invertida sobre los niveles subsiguientes de retención, en pollos inyectados con corticosterona antes del entrenamiento (Sandi y Rose, 1994a). No obstante, los resultados disponibles en dicho estudio no permiten discernir si el efecto tuvo lugar a nivel de la adquisición, o de los procesos de consolidación.

En lo que respecta a las *dosis* utilizadas cuando fueron efectivos los tratamientos, en general, a mayor dosis de *antagonista*, mayor efecto (Peters y cols., 1991; Oitzl y cols., 1998a). Sin embargo, en el caso de la *corticosterona*, el efecto parece ser bifásico, con dosis óptimas facilitadoras (si bien, insistimos en que no puede descartarse, en los estudios correspondientes, que el efecto tuviera lugar a nivel de la consolidación), y dosis inferiores o superiores, carentes de efecto (Sandi y Rose, 1994a).

Los datos obtenidos en los otros parámetros evaluados en relación con la prueba de aprendizaje, no permiten arrojar ninguna conclusión. Si acaso, señalar que los efectos inhibidores del aprendizaje, inducidos por los tratamientos que interfieren con la acción de los glucocorticoides parecen ponerse de manifiesto, de forma particular, en **pruebas conductuales** en las que el estrés intrínseco (generalmente de origen físico), es de **intensidad moderada**.

6.5. Efectos de la manipulación aguda de los glucocorticoides en los procesos de consolidación

En este apartado, se realizaron 28 análisis experimentales, muchos de los cuales incluyeron también varias subdivisiones (ver Tabla 5).

Se incluyen diversos estudios en los que el *tratamiento* para la manipulación de los glucocorticoides se efectuó **antes del entrenamiento**, cuando presentan evidencias importantes para considerar que el tipo de efecto observado tuvo lugar a nivel de los procesos de consolidación. Así:

- La *adrenalectomía*, practicada días antes del entrenamiento, inhibió la posterior retención de (i) la respuesta de desesperanza aprendida (prueba de natación forzada de Porsolt) (Mitchell y Meaney, 1991; Peeters y cols., 1991); (ii) el aprendizaje de orientación espacial (laberinto acuático de Morris) (Roosendaal y cols., 1996a), y (iii) el condicionamiento del miedo al contexto, pero no al tono (Fleshner y cols., 1997; Pugh y cols., 1997b). Cabe señalar la

dependencia de dichas pruebas (al menos de las dos últimas) del funcionamiento del hipocampo (Morris y cols., 1982; Philips y Le Doux, 1992). Entre los motivos aducidos para adscribir dichos efectos inhibidores a una interferencia con los procesos de consolidación, se encuentran: (a) el hecho de que, en ocasiones, el efecto no se puso de manifiesto al realizar el test de recuerdo en un tiempo cercano al aprendizaje, evidenciándose, en cambio, cuando dicho test se demoró en el tiempo (por ejemplo, 24 h) (Pugh y cols., 1997b); (b) la capacidad para revertir el efecto inhibitor de la adrenalectomía mediante la administración de agonistas glucocorticoides (corticosterona, dexametasona) inyectados inmediatamente después del entrenamiento (Mitchell y Meaney, 1991; Peeters y cols., 1991; Pugh y cols., 1997b; Roozendaal y cols., 1996a). Dicha acción pareció depender de los receptores GR, pues fueron efectivas dosis de los atagónistas capaces de actuar en dichos receptores (Roozendaal y cols., 1996a). Si bien, cuando las dosis de los agonistas superaron un cierto nivel, no se revirtió el efecto de la adrenalectomía (Mitchell y Meaney, 1991; Peeters y cols., 1991; Pugh y cols., 1997b), lo que sugiere la existencia de un efecto bifásico de los glucocorticoides sobre los procesos de consolidación. Es decir, tanto la ausencia de éstos, como dosis altas de los mismos, ejercerían un efecto negativo sobre dichos procesos, mientras que dosis intermedias, tendrían un efecto facilitador.

En relación con dichos efectos, la administración pre-entrenamiento de *inhibidores de la síntesis y secreción de la corticosterona*, como la metirapona o la aminoglutatimida, también inhibieron la retención subsiguiente de una prueba de evitación pasiva en pollos (Loscertales y cols., 1997) y una prueba de aprendizaje espacial en ratas (Roozendaal y cols., 1996b). El efecto pareció deberse, por los mismos tipos de razones aducidos en el párrafo anterior, a una interferencia con los procesos de consolidación.

Asimismo, también hemos incluido estudios en los que se administraron *antagonistas* de los receptores intracelulares, *MR* o *GR*, antes del entrenamiento. En los 3 casos analizados, los antagonistas fueron administrados intracerebralmente (bien i.c.v., o bien en la amígdala), e indujeron una inhibición de la retención subsiguiente, que no pudo explicarse por un efecto a nivel de la adquisición (Oitzl y de Kloet, 1992; Sandi y Rose, 1994b; Roozendaal y McGaugh, 1997). Dicha interpretación es debida a la falta de observación de un efecto inmediato, bien a nivel de la adquisición (Oitzl y de Kloet, 1992; Roozendaal y McGaugh, 1997), o bien en un test de recuerdo realizado en un tiempo cercano al aprendizaje (Sandi y Rose, 1994b). Por tanto, el efecto de los mismos se adscribió a una acción a nivel de los procesos de consolidación.

Por otra parte, los tratamientos efectuados después del entrenamiento no presentan, como ocurre con los tratamientos pre-entrenamiento, el problema de interpretación acerca de los posibles mecanismos cognitivos afectados. Con un alto nivel de probabilidad, el efecto de dichas manipulaciones puede adscribirse a una acción sobre los procesos de consolidación. La posible duda cabría en aquellos casos en los que el test de retención se lleva a cabo en un período de tiempo muy cercano al tratamiento, pues sería difícil descartar un posible efecto sobre los mecanismos de recuerdo. Sin embargo, la mayoría de los trabajos resuelven este problema realizando los test de recuerdo en un tiempo lejano al tratamiento, en el que es de esperar que el compuesto, en cuestión, no continúe actuando. En lo que respecta a los estudios analizados en los que se manipularon los glucocorticoides post-entrenamiento, se observó:

- La administración post-entrenamiento de antagonistas para los receptores *MR* o *GR* se realizó en 4 artículos. Dichos trabajos coinciden en señalar que el *antagonista MR* no afecta los procesos de consolidación. En cambio, el *antagonismo de los receptores GR*, tanto administrado s.c., como i.c.v., inhibe dichos procesos en todos los trabajos realizados en ratas en pruebas dependientes del hipocampo, como el aprendizaje de orientación espacial (laberinto acuático) (Oitzl y de Kloet, 1992; Roozendaal y cols., 1996a), o el condicionamiento del miedo

al contexto, pero no a un tono, un aprendizaje (el del condicionamiento del miedo a un tono) que no es dependiente del hipocampo (Pugh y cols., 1997a). Dicho efecto se observó mediante la administración del antagonista inmediatamente después del entrenamiento (Oitzl y de Kloet, 1992; Roozendaal y cols., 1996a), pero no cuando ésta se demoraba (Pugh y cols., 1997a). Aunque no se observó ningún efecto al administrar dicho antagonista después del aprendizaje de evitación pasiva en el pollo, los autores adscriben el resultado a un problema metodológico para practicar la inyección intracerebral inmediatamente después del entrenamiento, pues tal manipulación experimental induce amnesia incluso en los animales controles inyectados con vehículo (Sandi y Rose, 1994b). En base al efecto observado mediante la administración pre-entrenamiento, los autores de este trabajo proponen que el bloqueo de los receptores GR también inhibe en pollos los procesos de consolidación.

La *administración periférica* (s.c. o i.p.) de *agonistas glucocorticoides* (corticosterona, dexametasona) indujo, en general, un efecto facilitador de los procesos de consolidación. Dicho efecto se observó, de forma particular, cuando las pruebas conductuales en las que los animales fueron entrenados incluían una intensidad de estrés leve o moderada (Sandi y cols., 1997; Cordero y Sandi, 1998; Roozendaal y McGaugh, 1996; Quirarte y cols., 1997; Cabib y cols., 1996), no observándose tal efecto cuando la intensidad del estrés intrínseco al aprendizaje era fuerte (Sandi y cols., 1997). En todos los casos, dicho efecto se observó cuando los agonistas se administraron 'inmediatamente' después del entrenamiento.

Ahora bien, debemos indicar que dos estudios reportaron el efecto contrario; es decir, una inhibición. Ella se observó en un estudio en ratas (laberinto acuático de Morris) (Roozendaal y cols., 1996b) y en una cepa de ratones (DBA), pero no en otra (C57BL), en la que el efecto observado fue una facilitación (Cabib y cols., 1996). Por tanto, esta divergencia en los efectos podría quizá deberse a diferencias individuales, como lo indicarían los efectos opuestos observados en las dos cepas de ratones (Cabib y cols., 1996). Si bien, en dicho caso, los autores proponen otra explicación relacionada con los niveles circulantes de corticosterona inducidos por el estrés intrínseco a la prueba. Así, el tratamiento habría sido efectivo en los ratones cuyos niveles hormonales tras el aprendizaje eran menores (C57BL), pero no en aquellos en los que la corticosterona se vio más incrementada (DBA). Dichas observaciones apoyan, de nuevo, la idea de que los glucocorticoides potenciarían los procesos de consolidación siguiendo un efecto bifásico. En este caso, el tratamiento exógeno con estos esteroides podría potenciar la memoria en aquellos casos en los que los niveles hormonales alcanzados por el entrenamiento fueran bajos o intermedios (lo que ocurriría cuando se utiliza un entrenamiento con una intensidad leve o moderada del estresor intrínseco, o en individuos con una baja reactividad constitucional de su eje HHA). Por el contrario, el mismo tratamiento induciría el efecto contrario (es decir, una inhibición de la memoria) cuando los niveles de glucocorticoides endógenos se encontraran elevados (bien por la fuerte intensidad del estresor intrínseco a la tarea de aprendizaje, o bien en individuos con una alta reactividad de su eje HHA).

Sin embargo, carecemos de explicación para el otro efecto divergente (inhibidor) observado en ratas (Roozendaal y cols., 1996b), pues la memoria, tanto en la misma cepa (Sprague-Dawley) (Roozendaal y McGaugh, 1996; Quirarte y cols., 1997), como en el mismo test conductual (laberinto acuático) (Sandi y cols., 1997), se vio potenciada, en otros trabajos, por la administración de glucocorticoides post-entrenamiento en ratas.

En la misma línea, la *administración central de agonistas glucocorticoides* (corticosterona, o un agonista sintético) indujo, en todos los casos, una modulación bifásica de los procesos de consolidación. En todos los casos, los tratamientos se administraron en áreas cerebrales implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria (como el hipocampo ventral en pollos, o

el hipocampo en ratas) (Sandi y Rose, 1994a, 1997a; Roozendaal y cols., 1997), o en la interacción entre dichos procesos y las emociones (amígdala) (Roozendaal y McGaugh, 1997; Quirarte y cols., 1997). Como acabamos de indicar, se observó una potenciación de los procesos de la memoria cuando se administraron dosis intermedias de glucocorticoides, pero no cuando las dosis fueron altas (Quirarte y cols., 1997; Sandi y Rose, 1997a; Roozendaal y cols., 1999). Además, el efecto potenciador se observó al administrar los tratamientos tras pruebas de aprendizaje con niveles de estrés intrínseco de intensidad leve o moderada, que inducen niveles intermedios de glucocorticoides endógenos (Sandi y Rose, 1997a). Por el contrario, cuando los glucocorticoides se administraron en individuos entrenados en una prueba en la que se incluía un nivel del estresor intrínseco fuerte, el tratamiento indujo incluso una inhibición de la memoria.

Puesto que el resto de los parámetros seleccionados para el análisis han sido incluidos al considerar los efectos de los mismos tratamientos, y los datos observados presentan una gran consistencia para este tipo de manipulación ('efectos de la manipulación aguda de los glucocorticoides en los procesos de consolidación'), no insistiremos de nuevo en cada uno de ellos. Si bien, como resumen general de los mismos, diremos que el efecto facilitador observado por la potenciación de la acción de los glucocorticoides en el período de consolidación se ha puesto de manifiesto utilizando, en la práctica totalidad de los casos, pruebas de aprendizaje que incluían una **intensidad** del estresor intrínseco entre **leve y moderada**, siendo, en todos los casos, el **origen** del estresor **físico**. Por otra parte, ha habido una gran coincidencia en los efectos observados, independientemente de la **prueba** de aprendizaje utilizada y, en gran medida, también independientemente de la **especie** animal objeto de estudio.

Así pues, como conclusión general de este punto, podemos decir que el antagonismo de los receptores cerebrales para GR inhibe los procesos de consolidación, mientras que la facilitación de la acción a través de los mismos hasta un nivel óptimo, potencia dichos procesos. Sin embargo, con una ocupación excesiva de estos receptores (mediante la inducción de niveles muy elevados de glucocorticoides), se eliminaría el efecto facilitador o, incluso, se induciría el efecto contrario (inhibición).

6.6. Efectos de la manipulación aguda de los glucocorticoides en los procesos de recuerdo

En este apartado, se realizaron 7 análisis experimentales (ver Tabla 6).

Las **manipulaciones** en los 7 trabajos fueron realmente diversas: (i) adrenalectomía más terapia sustitutiva con glucocorticoides (Mitchell y Meaney, 1991); (ii) administración de inhibidores de la síntesis de corticosterona (Roozendaal y cols., 1996b); (iii) administración de antagonistas específicos para los receptores MR o GR, tanto s.c. (Papolos y cols., 1993), como i.c.v. (Yau y cols., 1999), intra-hipocampal (Papolos y cols., 1993) en ratas, o en el hiperestriado ventral en pollos (Sandi y Rose, 1994a); y (iv) administración s.c. de corticosterona (de Quervain y cols., 1998).

Ante tal diversidad, hemos considerado preferible agrupar los resultados obtenidos por los distintos estudios en torno a alguna otra de las variables que presente una mayor coincidencia. Por ello, hemos seleccionado la **intensidad del estresor intrínseco a la tarea de aprendizaje**:

- Cuando la **intensidad del estresor fue moderada**, los tratamientos que interfieren bien con los niveles circulantes de los glucocorticoides (Mitchell y Meaney, 1991; Roozendaal y cols., 1996b; de Quervain y cols., 1998), o con la actuación de estas hormonas a través de sus receptores específicos (Yau y cols., 1999), son capaces de **reducir** el rendimiento de los

animales en el test de recuerdo. Así pues, dicho efecto inhibitorio no parece depender tanto del tipo de proceso inducido en los sistemas de glucocorticoides (pues se manifiesta tanto al potenciarlos, como al inhibirlos), sino del hecho de haber interferido con el funcionamiento normal, 'óptimo' de dichos sistemas. Es un efecto que se observó en ratas de distintas cepas (Long-Evans, Sprague-Dawley, Lister Hooded) y en distintas pruebas de aprendizaje (indefensión aprendida, condicionamiento del miedo, y aprendizaje espacial en el laberinto acuático), todas ellas caracterizadas por utilizar estresores de origen físico.

Por el contrario, cuando la *intensidad del estresor fue fuerte*, los distintos tratamientos utilizados (que en los artículos analizados incluyeron siempre la administración de antagonistas MR o GR) no ejercieron ningún efecto sobre la capacidad de recuerdo de los animales. Dicha ausencia de efecto se observó tanto en ratas (Papolos y cols., 1993), como en pollos (Sandi y Rose, 1994b), y tanto cuando la administración de los antagonistas fue periférica, como cuando se efectuó directamente en áreas cerebrales implicadas en los procesos de aprendizaje (como el hipocampo en ratas, o el hiperestriado ventral en pollos). Dado que el tiempo de realización de las manipulaciones experimentales fue equivalente al utilizado en las pruebas comentadas en el párrafo anterior, en las que se interfirió el recuerdo (entre 15 min y 2 h), el factor tiempo en que se realiza el tratamiento no parece ser decisivo para establecer los distintos efectos observados. De nuevo, en estos casos, el origen de los estresores intrínsecos a la tarea cognitiva fue físico.

Así pues, como conclusión de este subapartado, podríamos decir que las conductas adquiridas o expresadas bajo condiciones que implican un mayor estrés serían más susceptibles a la interferencia de su recuerdo por la manipulación de los glucocorticoides previa al test de retención. Por el contrario, aquellas conductas aprendidas y manifestadas bajo condiciones de estrés moderado, serían más susceptibles de sufrir una interferencia si el funcionamiento de los sistemas de glucocorticoides se ve alterado, en uno u otro sentido (potenciado o inhibido) en el período previo a la ejecución del test de recuerdo. De acuerdo con los análisis realizados en el punto 6.2 (Tabla 5), el motivo de estos efectos diferenciales podría estribar en que las conductas adquiridas a través de pruebas con un mayor nivel de estrés intrínseco se establecerían más sólidamente en la memoria, que las adquiridas bajo condiciones menos estresantes. En consecuencia, dichas conductas serían menos lábiles a ser interferidas, durante el recuerdo, por distintos tratamientos. De hecho, en la misma línea, otros estudios también han encontrado que el efecto que induce, sobre el recuerdo subsiguiente, la aplicación de distintos tratamientos, depende del nivel del estresor (EI) utilizado en la prueba de aprendizaje, incluyendo tanto el número de ensayos, como la intensidad del estresor (Bermúdez-Rattoni y cols., 1997; Parent y cols., 1995a, 1995b).

Por tanto, según los análisis efectuados, el efecto de la manipulación de los glucocorticoides antes de la prueba de retención podría depender de la fuerza con que se hubiera establecido previamente la memoria.

6.7. Efectos del estrés crónico en los procesos de adquisición

En este apartado, se realizaron 11 análisis experimentales (ver Tabla 7).

Dado que la definición de estrés crónico es ambigua, hemos decidido establecer 3 subdivisiones, dependiendo de la extensión de los tratamientos a lo largo del tiempo. Así, consideraremos estrés (i) **subcrónico**, cuando los tratamientos duren en torno a 1-2 semanas; (ii) **crónico**, cuando se apliquen por un tiempo que puede variar entre 3 semanas y 2 meses; y (iii) **super-crónico**, cuando su duración sea igual o mayor a dicho período, siendo frecuente que su duración se extienda durante 3-6 meses. Agruparemos, por tanto, los resultados obtenidos por distintos en base a estas 3 categorías:

Cuando el estrés tuvo una **duración subcrónica** (su **frecuencia** fue siempre diaria), su consecuencia más generalizada fue una **falta de efecto** sobre la capacidad de aprendizaje, tanto en ratas (Luine y cols., 1996; Bauman y cols., 1998), como en ratones (Cabib y cols., 1997). Incluso, en ratas, llegó a observarse una **ligera facilitación** de la adquisición de una prueba de laberinto radial (Luine y cols., 1996) y de un condicionamiento operante (Bauman y cols., 1998). En todos los casos, la intensidad del estrés aplicado a los animales fue fuerte, pero el tiempo diario de aplicación del estresor varió (desde 15 min, hasta 6 h y 23 h al día), así como su origen (físico, biológico). Por tanto, el parámetro aglutinador del efecto descrito parece ser, de forma específica, la extensión del estresor a lo largo del tiempo; es decir, el hecho de que el estrés se haya aplicado de forma subcrónica.

Cuando el estrés tuvo una **duración crónica** (**frecuencia** diaria), los efectos observados en los distintos estudios parecen depender del tipo de prueba de aprendizaje utilizada:

- En pruebas de *condicionamiento clásico*, en concreto en el *condicionamiento del miedo*, tanto a un tono (Conrad y cols., 1999), como al contexto (Conrad y cols., 1999; Sandi y cols., 2000) (es decir, tanto independientes, como dependientes del hipocampo), el estrés **facilitó** su adquisición. Aunque este efecto se ha sugerido que podría deberse a una acción a nivel de los procesos de consolidación (Conrad y cols., 1999) (ver punto 6.8), existen evidencias de que podría ocurrir, de hecho, a nivel de la adquisición (Sandi y cols., 2000).

- En pruebas de *aprendizaje espacial en laberintos*, tanto radial (Luine y cols., 1994), como en 'Y' (Conrad y cols., 1996), o acuático (Cordero y cols., 1999), los distintos trabajos, realizados en ratas, coinciden en señalar que el estrés crónico **inhibe ligeramente** el aprendizaje inicial. Si bien, deja intacta la capacidad de los animales para aprender, una vez transcurridos los primeros ensayos. Además, también se ha reportado una inhibición del *aprendizaje inverso* (Cordero y cols., 1999). Sin embargo, en un tipo de laberinto acuático especial (de aprendizaje discriminativo), no se observó ningún efecto de este tipo de tratamiento en ratas jóvenes, mientras que, en ratas viejas, el deterioro normal de estos individuos por su edad avanzada, fue revertido por el estrés previo (Mabry y cols., 1996). Este resultado, contradictorio con los anteriores (llevados a cabo en ratas de edad adulta joven), podría explicarse por la menor intensidad y duración (15 min/día, frente a 6 h/día de los estudios arriba indicados) del estrés aplicado en este último estudio, frente a aquellos. Así pues, cuando el estrés es fuerte y duradero, parece inhibir ligeramente el aprendizaje inicial en las pruebas de laberinto. De hecho, en una prueba de alternancia ejecutada en un laberinto en 'T', un estrés fuerte de duración intermedia (2 h) entre los discutidos anteriormente, indujo una inhibición de la memoria de trabajo, sin que la memoria de referencia se viera afectada por el mismo (Mizoguchi y cols., 2000).

Un único estudio de los incluidos en el análisis de esta Tesis, incluyó una condición de estrés de **duración super-crónica** (**frecuencia** diaria). Utilizó ratas de edad más avanzada que los estudios anteriores. El estrés se extendió a lo largo de 6 meses, y consistió en la inducción de inestabilidad social mediante la rotación diaria de los machos a nuevas jaulas y con nuevos compañeros (Bodnoff y cols., 1995). El estrés puede considerarse moderado-fuerte, y el efecto que indujo fue una **inhibición** de la adquisición inicial del aprendizaje de orientación espacial en el laberinto acuático de Morris. El efecto fue mayor que el observado en la misma prueba al aplicar un estrés crónico, lo que podría deberse tanto a la mayor duración del estrés en este caso, como al hecho de que la edad de los individuos en este estudio era más avanzada. Esta última explicación parece verse apoyada por los estudios en los que el mismo grupo administró corticosterona crónicamente a ratas jóvenes y ratas de edad mediana, y que comentaremos en el apartado 6.10 (Tabla 10). Por otra parte, en este estudio se implica a la corticosterona como posible mecanismo mediador de los efectos cognitivos negativos inducidos por el estrés crónico.

Así pues, tomando los distintos estudios analizados en este apartado en conjunto, la exposición repetida a una situación de estrés parece producir, en procesos de aprendizaje relacional (pruebas de laberinto):

- inicialmente (en los primeros días/semanas) una ligera facilitación de los procesos de aprendizaje;
- a medida que progresa la duración de la exposición al estrés a lo largo del tiempo, una ligera inhibición de los procesos de adquisición; y
- cuando el estrés se ha experimentado durante un período muy prolongado, la inhibición pasa a ser aún mayor. Si bien los individuos parecen conservar una capacidad de aprendizaje de tareas dependientes del hipocampo, requieren un mayor número de ensayos para su adquisición.

Sin embargo, el estrés crónico ejerce el efecto contrario en pruebas de condicionamiento clásico, en particular en pruebas en las que se induce una inhibición conductual, cuya adquisición se ve potenciada por la vivencia previa y sostenida de estrés.

En cuanto al resto de los parámetros, la observación más relevante hemos de realizarla con relación a la **intensidad** y **duración** del estresor. Para que el estrés sostenido ejerza un efecto sobre los procesos de adquisición, parece requerirse que el estrés aplicado sea fuerte, y se aplique durante al menos 2-6 h/día. Las observaciones realizadas en este punto se corresponden, todas ellas, con la aplicación diaria de los respectivos estresores (**frecuencia** del estresor), así como con trabajos realizados, mayoritariamente, en ratas (si bien de muy diversas cepas). Por otro lado, se apunta como posible mecanismo mediador de los efectos perniciosos del estrés a la secreción de corticosterona (actividad hormonal) inducida de forma crónica por el estrés.

6.8. Efectos del estrés crónico en los procesos de consolidación

En este apartado, se realizó 1 único análisis experimental (ver Tabla 8).

Únicamente detectamos un estudio en el que se sugiere que el estrés crónico podría afectar los procesos de consolidación (Conrad y cols., 1999). A él nos hemos referido en el apartado anterior (6.7). Consistió en un estrés crónico (21 días de duración), de origen físico (inmovilización) de intensidad fuerte y duración diaria prolongada (6 h/día). Se aplicó antes del entrenamiento, que se llevo a cabo a lo largo de varios días consecutivos. Puesto que el efecto potenciador sobre el condicionamiento del miedo no se evidenció, en el entrenamiento, desde un principio, los autores sugieren que las acciones del mismo tuvieron lugar a nivel de los procesos de consolidación. No obstante, puesto que otro estudio también comentado en el apartado anterior, presentó evidencias a favor de un claro efecto de este tratamiento a nivel de la adquisición (Sandi y cols., 2000), no es posible extraer ninguna conclusión firme con los escasos datos disponibles.

De hecho, el problema de la posible regulación de los procesos de consolidación por el estrés crónico no permite un planteamiento fácil. Así pues, es posible que no podamos estudiar dicho objetivo de forma desligada del posible efecto del tratamiento sobre los procesos de recuerdo (como veremos en el siguiente apartado, 6.9). Por otra parte, es probable que dicha dificultad haya limitado el número de trabajos dirigidos a cuestionarse esta cuestión.

6.9. Efectos del estrés crónico en los procesos de recuerdo

En este apartado, se realizó 1 único análisis experimental (ver Tabla 9).

Como acabamos de indicar, el estudio aquí incluido (Bauman y cols., 1998) fue realizado aplicando estrés crónico después del entrenamiento de los animales en una tarea (alternancia demorada). Tras 7 días (estrés *subcrónico*) de estrés repetido (*moderado-fuerte*) de *corta* duración (15 min/día), se expuso a los animales a un test de recuerdo. Se observó una reducción inicial del recuerdo, que se vio eliminada en días posteriores (de re-entrenamiento). Ahora bien, como comentamos en el punto anterior, es difícil establecer si el tratamiento ejerció sus efectos a nivel de los procesos de consolidación, o de los de recuerdo.

6.10. Efectos de la manipulación crónica de los glucocorticoides en los procesos de adquisición

En este apartado, se realizaron 9 análisis experimentales (ver Tabla 10).

Aunque algunos estudios manipulan crónicamente los niveles de glucocorticoides practicando adrenalectomía o, más recientemente, administrando antagonistas contra los receptores de estas hormonas de forma crónica, dichos trabajos fueron excluidos del presente análisis. Mientras que entendemos que cuando dichos tratamientos se aplican de forma aguda, pueden permitir evaluar el papel que juegan los glucocorticoides, en circunstancias normales, en los procesos cognitivos (por interferir con su funcionamiento), cuando su aplicación es crónica, el efecto puede ser bien diferente. Por ejemplo, se sabe que la adrenalectomía induce un descenso considerable en el número de células granulares del giro dentado (Sapolsky y cols., 1991) y sus efectos cognitivos podrían depender de dicha alteración morfológica (Conrad y Roy, 1993). Así pues, en un intento de preguntarnos específicamente cuál puede ser el efecto de la elevación crónica de los glucocorticoides sobre los procesos cognitivos, en los próximos bloques de análisis, seleccionamos únicamente los trabajos en los que se administraron, de forma crónica, agonistas glucocorticoides. En todos los casos, el agonista fue la corticosterona administrada periféricamente, bien a través de inyecciones, del agua de bebida, o, más frecuentemente, a través de la implantación de bolos de difusión continua.

Al igual que en el apartado 6.7, dividimos los trabajos en función de la duración de los tratamientos de corticosterona. En este caso, la división establecida fue la siguiente. El tratamiento fue (i) **subcrónico**, cuando duró en torno a 1-2 semanas; (ii) **crónico**, cuando se prolongó entre 3 semanas y 2 meses; y (iii) **super-crónico**, cuando su duración fue igual o superior a 3 meses. Agrupando los trabajos de acuerdo a estas 3 categorías, se observa:

En un único estudio en el que el tratamiento de corticosterona tuvo una duración subcrónica (frecuencia diaria), se observó una facilitación de la adquisición (durante 4 días) de una prueba de laberinto acuático (Bennet y cols., 1996).

En los estudios en los que el tratamiento se aplicó con una duración crónica (frecuencia diaria), no se afectó la adquisición de diversas pruebas de laberinto, tanto radial (Dachir y cols., 1993), como de Morris (Bodnoff y cols., 1995; Loscertales y cols., 1998), o de Barnes (Bardegett y cols., 1996). En lo que respecta al aprendizaje subsiguiente de tipo *inverso*, los resultados son contradictorios, habiéndose encontrado tanto una inhibición (Loscertales y cols., 1998), como una falta de efecto

sobre el mismo (Bardegett y cols., 1996). Todos los experimentos aquí analizados se llevaron a cabo en ratas, por lo que las diferencias observadas en el aprendizaje inverso podrían deberse a los múltiples factores que diferencian ambos estudios: desde la cepa de las ratas (Wistar vs. Long Evans), hasta el tipo de prueba conductual utilizada para evaluar la función cognitiva (laberinto acuático vs. laberinto de Barnes), por citar algunas de las que nos parecen más relevantes.

Por último, en los estudios en los que el tratamiento con corticosterona tuvo una duración super-crónica (frecuencia diaria), se observó un consenso generalizado de que su efecto es la inhibición de los procesos de adquisición en distintos tipos de laberintos: radial (Dachir y cols., 1993; Arbel y cols., 1994; Endo y cols., 1996; McLay y cols., 1998), de Morris (Bodnoff y cols., 1995; McLay y cols., 1998), o de Barnes (McLay y cols., 1998). Dicho efecto inhibitor se encontró en muy diversas cepas de ratas, e independientemente de la dosis de corticosterona administrada (que varió en los distintos estudios). Si bien, se planteó una pequeña matización con respecto a la edad a la el tratamiento super-crónico con corticosterona produce este tipo de perturbaciones cognitivas. Aunque varios estudios observaron el efecto tanto en ratas adultas jóvenes, como de edad mediana, un estudio en el laberinto acuático de Morris únicamente encontró afectado el rendimiento en ratas de edad madura, pero no en jóvenes (Bodnoff y cols., 1995). Puesto que el estudio de Arbel y cols. (1994), que también describió un efecto similar en el laberinto radial, fue efectuado también en ratas maduras, es preciso señalar que dichos individuos podrían ser más vulnerables a los efectos perniciosos de los glucocorticoides.

6.11. Efectos de la manipulación crónica de los glucocorticoides en los procesos de consolidación

En este apartado, se realizó 1 único análisis experimental (ver Tabla 11).

El único (Luine y cols., 1993) estudio detectado que podría cumplir los requisitos para ser analizado en este apartado, realizó un tratamiento crónico (8 semanas) con corticosterona tras someter a las ratas a un entrenamiento inicial en el laberinto radial. Después de una semana tras haber suspendido el tratamiento, los animales fueron sometidos a un test de retención. Cuando los resultados se consideraron globalmente en la totalidad de los animales, no se observó ningún efecto significativo. Sin embargo, los autores del estudio comprobaron que 3 ratas (de 10 que componían el grupo experimental) se habían visto marcadamente perjudicadas en el test de recuerdo. Este trabajo, junto con otros mencionados anteriormente, plantea la posibilidad de la importancia de ciertas diferencias individuales en la susceptibilidad a sufrir alteraciones cognitivas tras la exposición a niveles elevados de glucocorticoides.

6.12. Efectos de la manipulación crónica de los glucocorticoides en los procesos de recuerdo

En este apartado, también se realizó 1 único análisis experimental (ver Tabla 12).

El estudio detectado para el análisis consistió en la aplicación crónica (22 días) de corticosterona, tanto en el período previo, como durante el entrenamiento, en una prueba de evitación pasiva. Aunque no afectó la conducta el día del entrenamiento, indujo una inhibición en la ejecución desarrollada en el test de recuerdo (Bisagno y cols., 2000). Si bien, nos encontramos de nuevo ante un caso de análisis ambiguo, cuyo efecto podría adscribirse tanto a una interferencia con procesos de consolidación, como con los de recuerdo. Consideramos que los datos disponibles son prácticamente inexistentes y, por ello, no realizaremos ningún tipo de conclusión al respecto.

A continuación, presentaremos una Tabla Resumen para cada uno de los cuatro grandes apartados en que se ha dividido el análisis efectuado.

Tabla Resumen I

EFFECTOS DEL ESTRÉS AGUDO

ADQUISICIÓN

- **Estrés previo al entrenamiento (intensidad 'fuerte'):**
 - *Facilita* el aprendizaje no asociativo (sensibilización) y asociativo (condicionamientos clásico y operante)
 - *No afecta* el aprendizaje relacional
 - *Inhibe* el aprendizaje inverso
- **Estrés durante el entrenamiento:**
 - *Inhibe* el aprendizaje (efecto generalizado)

CONSOLIDACIÓN

- **Estrés intrínseco al entrenamiento:**
 - *Facilita* la memoria (efecto generalizado)
- **Estrés extrínseco al entrenamiento:**
 - *Inhibe* el condicionamiento clásico
 - *Facilita* el condicionamiento operante

RECUERDO

- **Estrés previo al test (intensidad 'fuerte'):**
 - *Facilita* el recuerdo del condicionamiento operante
 - *Inhibe* el recuerdo del aprendizaje relacional
 - *Inhibe* el recuerdo del aprendizaje inverso
 - **Estrés durante el test:**
 - *Inhibe* el recuerdo (posibilidad de un efecto inespecífico sobre la ejecución de la tarea?)
-

Tabla Resumen 2

EFECTOS DE LA MANIPULACIÓN AGUDA DE GLUCOCORTICOIDES

ADQUISICIÓN

- **Eliminación de los glucocorticoides circulantes o de su acción a través de los receptores MR o GR:**
No afecta la adquisición
- **Administración de agonistas glucocorticoides:**
No afecta la adquisición

CONSOLIDACIÓN

- **Eliminación de los glucocorticoides circulantes o de su acción a través de los receptores MR o GR:**
Inhibe la consolidación, fundamentalmente a través de un efecto en los receptores GR cerebrales
- **Administración de agonistas glucocorticoides:**
*Facilita la memoria (efecto generalizado) de acuerdo con un efecto bifásico (concentraciones intermedias: facilitan; concentraciones elevadas: inhiben).
El efecto es a través de una acción en los receptores centrales*

RECUERDO

- **El efecto depende de 'la intensidad del estresor intrínseco' de la prueba de aprendizaje**
*No tiene efecto, cuando el estresor intrínseco es fuerte
Inhibe el recuerdo, cuando el estresor intrínseco es moderado*
-

Tabla Resumen 3

EFFECTOS DEL ESTRÉS CRÓNICO

ADQUISICIÓN (intensidad del estresor fuerte – difícil discernir si los efectos son en adquisición o consolidación)

- **Estrés subcrónico** (duración: inferior a 2 semanas):

O no afecta o facilita el aprendizaje

- **Estrés crónico** (duración: entre 3 semanas y 2 meses):

Facilita el condicionamiento clásico (condicionamiento del miedo) (posible efecto también en consolidación)

Inhibe ligeramente en el inicio el aprendizaje relacional (pruebas de laberinto)

Podría inhibir el aprendizaje inverso

- **Estrés super-crónico** (duración: superior a 3 meses):

Inhibe el aprendizaje, sobre todo inicialmente (aprendizaje relacional en distintos laberintos)

Tabla Resumen 4

EFFECTOS DE LA MANIPULACIÓN CRÓNICA DE LOS GLUCOCORTICOIDES

ADQUISICIÓN (difícil discernir si los efectos son en adquisición o consolidación)

- **Tratamiento subcrónico** (duración: inferior a 2 semanas):
 - *Facilita* el aprendizaje
- **Tratamiento crónico** (duración: entre 3 semanas y 2 meses):
 - *No afecta, o inhibe ligeramente en el inicio* el aprendizaje relacional (pruebas de laberinto)
 - *Podría inhibir* el aprendizaje inverso
 - Posible importancia de ciertas *diferencias individuales* (también en **consolidación**)
- **Tratamiento super-crónico** (duración: superior a 3 meses):
 - *Inhibe* el aprendizaje (efecto generalizado en aprendizaje relacional en distintos laberintos)

6.13. Discusión general y conclusiones

En esta Tesis, hemos descrito numerosos efectos del estrés y de los glucocorticoides sobre los procesos cognitivos de aprendizaje, memoria y recuerdo; efectos de ambos tipos de tratamientos que, si bien es cierto que no son coincidentes en su totalidad, presentan un alto porcentaje de similitud. De hecho, un amplio número de los trabajos centrados en la caracterización de los efectos cognitivos del estrés ha señalado a los glucocorticoides como mecanismos mediadores de los mismos, algo que se ha descrito tanto para los efectos del estrés agudo (Oitzl y de Kloet, 1992; Sandi y Rose, 1994b; Roozental, 2000), como para los del estrés crónico (Magariños y McEwen, 1995).

Aunque no ha sido objeto directo de nuestro trabajo, cabe preguntarse a través de qué mecanismos podría el estrés, fundamentalmente a través de las acciones cerebrales de los glucocorticoides, ejercer los efectos cognitivos descritos en los respectivos estudios. Como señalamos en el Capítulo 1, los glucocorticoides pueden atravesar la barrera hematoencefálica y actuar en el cerebro, modulando de este modo diversas funciones neurales y conductuales (Joëls y de Kloet, 1994). En dicho capítulo, presentamos evidencias indicativas de que los glucocorticoides pueden actuar tanto a través de mecanismos no genómicos, como de mecanismos genómicos, siendo estos últimos los más clásicos. En lo que respecta a los estudios recogidos y analizados en los Capítulos 4 y 5, podríamos considerar que, en su gran mayoría, reflejan la acción de los glucocorticoides a través de los receptores intracelulares, MR y GR, con una implicación particularmente relevante de los receptores GR, que se ha puesto de manifiesto fundamentalmente en los trabajos en los que se ha evidenciado una acción de los glucocorticoides en los procesos de consolidación (Oitzl y de Kloet, 1992; Sandi y Rose, 1994b; Johnston y Rose, 1998; Cordero y cols., 1998; Roozental, 2000). Esta conclusión se deriva del hecho de que muchos de los efectos observados se obtuvieron mediante la aplicación de antagonistas específicos para dicho receptor, frente a la menor eficacia de la administración de antagonistas para el receptor MR. Y, además, se ve reforzada por el hecho de que los efectos descritos generalmente requieren un periodo superior a 30-60 min para ponerse de manifiesto, y se mantienen durante periodos prolongados de tiempo, lo que apoya la consideración de su mediación a través de mecanismos genómicos. No obstante, es imposible descartar del todo que, algunos de los efectos observados cuando los tratamientos se administraron en un momento cercano a las pruebas de adquisición o retención, no sean debidos a efectos mediados a través de acciones no genómicas. De hecho, si dicho mecanismo operara en algunos casos, sería altamente probable que ejerciera un efecto sobre los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria, pues es sabido que una de sus principales acciones es la activación de los niveles de glutamato extracelular (Moghaddam y cols., 1994; Venero y Borrell, 1999).

Por otra parte, en lo que respecta a qué mecanismos celulares podrían estar implicados en los efectos de los glucocorticoides a través de sus receptores celulares, es muy posible que sean varios los procesos afectados. Como también señalamos en el Capítulo 1, dichos receptores pueden modular, tanto positiva, como negativamente, la síntesis de una amplia variedad de proteínas. Entre las moléculas que pueden modular y que se sabe que juegan un importante papel en los procesos memoria y plasticidad, se encuentran: la fosforilación de la proteína de membrana sináptica GAP-43 o B-50 (Dokas y cols., 1994); diversos factores de crecimiento neural (de Kloet y cols., 1999), y las moléculas de adhesión celular neural (Sandi, 1998). Con respecto a estas últimas, las evidencias aportadas en cuanto a una posible regulación de su expresión o funcionamiento por los glucocorticoides, se han relacionado con los efectos cognitivos de estas hormonas. En particular, la misma dosis de corticosterona que es capaz de facilitar la consolidación de la memoria cuando se inyecta en torno a la sesión de entrenamiento, se ha podido comprobar que es capaz de afectar la expresión o fucosilación de NCAM (Sandi y cols., 1995; Venero y cols., 1996; Sandi y Loscertales,

1999). Por otra parte, en un estudio realizado en el modelo de aprendizaje de evitación pasiva en el pollo, se observó que el efecto facilitador que induce la corticosterona sobre la memoria a largo plazo puede inhibirse mediante la administración de anticuerpos específicos contra NCAM (Sandi y cols., 1995).

Por último, cabe señalar que muchos de los efectos descritos para los tratamientos crónicos y supercrónicos del estrés y los glucocorticoides podrían deberse a las acciones neurodegenerativas que pueden ejercer estos tratamientos sobre determinadas subpoblaciones neuronales del hipocampo; en concreto, nos referimos a los estudios en los que se ha descrito una atrofia dendrítica en las células piramidales del área CA3 hipocámpal (Watanabe y cols., 1992; Wooley y cols., 1990; Magariños y McEwen, 1995; Conrad y cols., 1999), o bien muerte neuronal cuando los tratamientos se mantienen durante periodos de tiempo más prolongados (Levy y cols., 1994).

Este estudio también plantea la cuestión de hasta qué punto los efectos cognitivos descritos a partir de los tratamientos de estrés y/o glucocorticoides podrían estar relacionados con las acciones moduladoras de los procesos de plasticidad sináptica descritos en los estudios electrofisiológicos de potenciación a largo plazo (LTP) y depresión a largo plazo (LTD). En general, este tipo de estudios debemos relacionarlos con los trabajos recogidos en los apartados correspondientes al efecto de la administración aguda del estrés o los glucocorticoides sobre los procesos de adquisición. Ello es debido a que en los estudios de plasticidad sináptica a los que nos referimos, generalmente se manipulan los niveles de glucocorticoides antes de la aplicación de la estimulación eléctrica correspondiente para inducir LTP o LTD, por lo que dicha manipulación no permitiría efectuar ninguna comparación con los estudios de aprendizaje en los que se manipulan las acciones hormonales durante el periodo de consolidación. Puesto que nuestros análisis indican que la aplicación pre-entrenamiento de glucocorticoides no parece ejercer un efecto obvio sobre los procesos de adquisición, cabría señalar la contradicción con toda una serie de estudios en los que la administración de niveles de glucocorticoides correspondientes a los inducidos por una situación de estrés, generalmente interfiere con la producción de LTP, facilitando, por el contrario la inducción de LTD (Bennet y cols., 1991; Diamond y cols., 1992; Pavlides y cols., 1995; Xu y cols., 1998). Es posible, que en el organismo *in vivo*, tengan lugar mecanismos compensatorios, o bien que en situaciones estresantes la información se procese mediante mecanismos alternativos, capaces de sostener los procesos de aprendizaje y memoria utilizando procesos diferentes.

Tras esta serie de consideraciones generales, procederemos a continuación a la formulación de las conclusiones que pueden derivarse del presente trabajo.

La primera conclusión de este estudio es que no es posible establecer una conclusión general para el efecto, ni del estrés, ni de los glucocorticoides, sobre los procesos cognitivos relacionados con los procesos de memoria. Un simple análisis cuantitativo de las últimas Tablas Resumen indica que existe un equilibrio entre las circunstancias en que dichos tratamientos inducen efectos facilitadores y efectos inhibidores. Por ejemplo, el estrés agudo parece facilitar la función cognitiva en 4 condiciones (nos referimos a los análisis globales), inhibir en otras 4, y no afectar en una ocasión. De modo similar, el estrés crónico facilitaría estos procesos cognitivos en 2 condiciones, los inhibiría en otras 2, y no induciría efecto en 1 condición. En lo que respecta a los glucocorticoides, la balanza de los efectos parece inclinarse, sin embargo, por los efectos inhibidores. Tanto en la manipulación aguda, como en la crónica, de estas hormonas, se observó en cada una de ellas un efecto inhibidor en 2 condiciones, frente a un efecto potenciador en 1 ocasión. Por otra parte, dicho tipo de manipulación fue inefectiva en 3 condiciones cuando se aplicó de forma aguda, y en 1 condición cuando se aplicó de forma 'crónica'.

Tal diversidad y equidad en los resultados observados justifica, por tanto, artículos de revisión como el publicado por De Kloet y cols. (1999), con el título "*Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys?*".

¿Podría nuestro estudio contribuir a clarificar esta área de estudio?

Expondremos, a continuación, las conclusiones que, aunque se refieran a condiciones experimentales parciales, se deriven de forma rotunda de los análisis realizados.

1. Si existe un proceso cognitivo que se vea afectada de forma generalizada por los tratamientos de estrés y glucocorticoides, éste sería el aprendizaje inverso. Es decir, el estrés (agudo o crónico) y los glucocorticoides (crónicos; carecemos de datos acerca de lo que ocurriría de forma aguda), aplicados antes de una prueba de aprendizaje producen, consistentemente, una inhibición de las capacidades subsiguientes de alterar las estrategias conductuales de aprendizaje. Es decir, un factor común de estos tratamientos parece ser la inducción de una cierta rigidez cognitiva, con la consiguiente disminución para el aprendizaje de nuevas estrategias.
2. El condicionamiento operante parece verse facilitado, de forma sistemática, por el estrés agudo. Es decir, el estrés parece ser capaz de potenciar tanto la adquisición, como la consolidación y la retención de esta conducta, cuando se aplica en torno a las distintas fases experimentales de la misma.
3. Cuando el estrés agudo se desarrolla en el momento en el que los animales ejecutan una tarea, bien de aprendizaje, o bien de retención, éste ejerce un efecto inhibitorio. En nuestra opinión dicho efecto podría no estar relacionado con los mecanismos cognitivos pertinentes, sino con una acción inespecífica del tratamiento sobre la ejecución de la tarea.
4. La división entre estrés 'agudo' o' y estrés 'subcrónico' pre-entrenamiento' podría ser artificial, ya que los efectos cognitivos que induce el estrés en ambos casos son prácticamente idénticos. O bien no afecta, o facilita el aprendizaje.
5. En lo relativo a los procesos de consolidación en el estrés agudo, es importante diferenciar entre estrés intrínseco al entrenamiento (facilitador) y estrés extrínseco (que produce efectos de signo opuesto, dependiendo del proceso de aprendizaje implicado en la tarea).
6. El efecto facilitador del estrés intrínseco al entrenamiento parece estar mediado por la acción de los glucocorticoides a través de los receptores GR cerebrales.
7. Este estudio confirma los hipotetizados efectos bifásicos de las acciones agudas de los glucocorticoides en los procesos de consolidación. Es decir, concentraciones muy bajas o muy altas de estas hormonas ejercen un efecto inhibitorio sobre los procesos de memoria, mientras que existen concentraciones óptimas, intermedias (aunque correspondientes a niveles de estrés), que son facilitadoras.
8. El efecto agudo de los tratamientos sobre los procesos de recuerdo parece depender de la fuerza con que la conducta aprendida se ha establecido en la memoria previamente. Es decir, estos tratamientos inhibirían la evocación de la conducta cuando la memoria de la misma sea lábil.
9. Podemos decir que el tratamiento crónico, tanto de estrés, como de glucocorticoides, es inhibitorio de los procesos de aprendizaje de modo definitivo, únicamente cuando dicho tratamiento se prolonga ampliamente en el tiempo (se correspondería con la clasificación de

'super-crónico' efectuada en nuestro estudio: es decir, cuando se extiende al menos a lo largo de 3 meses. A tiempos menores, el tratamiento puede no afectar, o inhibir sólo ligeramente.

10. En general, el análisis muestra que el efecto de estos tratamientos depende, en gran medida, de los siguientes parámetros:
 - El tipo de proceso de aprendizaje y prueba utilizada.
 - La intensidad del estresor intrínseco al aprendizaje.
 - El tiempo de administración de las manipulaciones.
 - La duración de las manipulaciones.
 - La distinción entre tipo de estrés (intrínseco y extrínseco a la tarea).
11. En lo que se refiere a los tratamientos administrados después del entrenamiento, cabe destacar que sus efectos, potenciadores o inhibidores sobre la memoria a largo plazo, según los casos, únicamente tienen lugar cuando se aplican en un periodo próximo al entrenamiento (inmediatamente o durante los 60 min siguientes), siendo generalmente inefectivos cuando su aplicación es más tardía.
12. En general, existe una amplia coincidencia entre los efectos ejercidos por los tratamientos de estrés y los de glucocorticoides. Dicha coincidencia parece particularmente clara en los estudios en los que los tratamientos se administran de forma crónica, si bien las coincidencias también son numerosas en los tratamientos agudos, aunque en ocasiones la comparación se ve dificultada por la utilización de distintos modelos experimentales de aprendizaje.
13. Además, este estudio apunta la importancia de considerar, en un futuro, factores relacionados con ciertas variables individuales de los animales.

Referencias

- Abel T, Kandel E (1998) Positive and negative regulatory mechanisms that mediate long-term memory storage. *Brain Res Rev* 26: 360-378.
- Alkon DL (1983) Learning in a marine snail. *Sci Am* 249: 70-74
- Andersen P, Soleng AF (1998) Long-term potentiation and spatial training are both associated with the generation of new excitatory synapses. *Brain Res Rev* 26: 353-359.
- Arbel I, Kadar T, Silbermann M, Levy A (1994) The effects of long-term corticosterone administration on hippocampal morphology of cognitive performance of middle-aged rats. *Brain Res* 657: 227-235.
- Bamberger CH, Schulte HM, Chrousos GP (1996) Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev* 17: 245-261.
- Bardgett ME, Newcomer JW, Taylor GT (1996) The effect of chronic corticosterone on memory performance in the platform maze task. *Physiol Behav* 59: 1111-1115.
- Bauman RA, Widholm JJ, Ghosh S, Kant GJ (1998) Sustained stress disrupts the performance and acquisition of delayed alternation in rats. *Physiol Behav* 64: 507-512.
- Beato M (1989) Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 56: 335-344.
- Beaulieu EE (1987) Steroid hormone antagonists at the receptor level: a role for heat shock protein m.w. 90.000 (hsp90). *J Cell Biochem* 35: 161-174.
- Bennet MC, Diamond DN, Fleshner M, Rose GM (1991) Serum corticosterone level predicts the magnitude of hippocampal primed burst potentiation and depression in urethane-anesthetized rats. *Psychobiology* 19: 301-307.
- Bennet MC, Mlady GW, Fleshner M, Rose GM (1996) Synergy between chronic corticosterone and sodium azide treatment in producing a spatial learning deficit and inhibiting cytochrome oxidase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 1330-1334.
- Bermúdez-Rattoni I, Introini-Collison I, Coleman-Mesches K, McGaugh JL (1997) Insular cortex and amygdala lesions induced after aversive training impair retention: effects of degree of training. *Neurobiol Learn Mem* 67: 57-63.
- Beylin AV, Shors TJ (1998) Stress enhances excitatory trace eyeblink conditioning and opposes acquisition of inhibitory conditioning. *Behav Neurosci* 112: 1327-1338.
- Bilezikijian VM, Blount AI, Vale WW (1987) The cellular actions of vasopressin in corticotrophs of the anterior pituitary: resistance to glucocorticoid actions. *Mol Endocrinol* 1: 451-458.
- Bisagno V, Ferrini M, Ríos H, Zieher LM, Wikinski SI (2000) Chronic corticosterone impairs inhibitory avoidance in rats: Possible link with atrophy of hippocampal CA3 neurons. *Pharmacol Biochem Behav* 66: 235-240.

- Bliss TVP, Collingridge G (1993) A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361: 31-39.
- Bliss TVP, Lomo T (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232: 331-356.
- Bodnoff SR, Humphreys AG, Lehman JC, Diamond DM, Rose GM, Meaney MJ (1995) Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *J Neurosci* 15: 61-69.
- Bourne MJ, Calton JL, Gustavson KK, Schachtman TR (1992) Effect of acute swim stress on LiCl-induced conditioned taste aversion. *Physiol Behav* 51: 1227-1224.
- Buchel C, Morris J, Dolan RJ, Friston KJ (1998) Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 20: 947-957.
- Cabib S, Castellano C (1997) Impairments produced by amphetamine and stress on memory storage are reduced following a chronic stressful experience. *Psychopharmacology* 129: 161-167.
- Cabib S, Castellano C, Patachioli FR, Cigliana G, Angelucci L, Puglisi-Allegra S (1996) Opposite strain-dependent effects of post-training corticosterone in a passive avoidance task in mice: Role of dopamine. *Brain Res* 729: 110-118.
- Cahill L, Haier RJ, Fallon J, Alkire MT, Tang C, Keator A, Wu J, McGaugh JL (1996) Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 8016-8021.
- Cahill L, McGaugh JL (1998) Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci* 21: 294-299.
- Cannon WB (1935) Stress and strains of homeostasis. *Am J Med Sci* 89: 1-14.
- Coll-Andreu M, Martí-Nicolovius M, Morgado-Bernal I (1991) Facilitation of shuttle-box avoidance by the platform method: temporal effects. *Physiol Behav* 49: 1211-1215.
- Conrad CD, Galea LAM, Kuroda Y, McEwen BS (1996) Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze and this effect is blocked by tianeptine pretreatment. *Behav Neurosci* 110: 1321-1334.
- Conrad CD, Magariños AM, LeDoux JE, McEwen BS (1999) Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav Neurosci* 113: 902-913.
- Conrad CD, Roy EJ (1993) Selective loss of hippocampal granule cells following adrenalectomy: Implications for spatial memory. *J Neurosci* 13: 2582-2590.
- Cordero MI, Kruyt ND, Sandi C (1999) Chronic stress induces differential effects in two hippocampus-dependent tasks. *Neur Plast Suppl* 1: 55.

- Cordero MI, Merino JJ, Sandi C (1998) Correlational relationship between shock intensity and corticosterone secretion on the establishment and subsequent expression of contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 112: 885-891.
- Cordero MI, Sandi C (1998) A role for brain glucocorticoid receptors in contextual fear conditioning: Dependence upon training intensity. *Brain Res* 786: 11-17.
- Corkin S (1984) Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: Clinical course and experimental findings in H.M. *Semin Neurol* 4: 249-259.
- Chen YZ, Hua SY, Wang CA, Wu LG, Gu Q, Zing BR (1991) An electrophysiological study on the membrane receptor-mediated action of glucocorticoids in mammalian neurons. *Neuroendocrinology* 53: S25-S30.
- Cherkin A (1969) Kinetics of memory consolidation. Role of amnesic treatment parameters. *Proc Natl Acad Sci USA* 63: 1094-1101.
- Dachir S, Kadar T, Robinzon B, Levy A (1993) Cognitive deficits induced in young rats by long-term corticosterone administration. *Behav Neural Biol* 60: 103-109.
- Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR (1996) A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 380: 499-505.
- Dantzer R (1989) Neuroendocrine correlates of control and coping. En: *Stress, personal control and health*; A Steptoe, A Appels (Eds.). Brussels-Luxemburg: John Wiley & Sons, pp. 277-294.
- Dantzer R, Mormède P (1981) Pituitary-adrenal correlates of adjunctive activities in pigs. *Horm Behav* 16: 78-92.
- De Kloet ER (1991) Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front Neuroendocrinol* 12: 95-164.
- De Quervain DJF, Roozendaal B, McGaugh J (1998) Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 394: 787-790.
- De Wied D, Croiset G (1991) Stress modulation of learning and memory processes. En: *Stress Revisited 2. Systemic Effects of Stress. Methods Ach Exp Pathol*, Vol 15, G Jasmin, L Proschek (Eds.). Basel: Karger, pp. 167-199.
- Dellu F, Mayo W, Vallée M, Maccari S, Piazza PV, Le Moal M, Simon H (1996) Behavioral reactivity to novelty during youth as a predictive factor of stress-induced corticosterone secretion in the elderly – A life-span study in rats. *Psychoneuroendocrinology* 21: 441-453.
- DeZazzo J, Tully T (1995) Dissection of memory formation: from behavioral pharmacology to molecular genetics. *Trends Neurosci* 18: 212-218.
- Diamond DM, Bennet MC, Fleshner M, Rose GM (1992) Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus* 2: 421-430.

- Diamond DM, Fleshner M, Ingersoll N, Rose GM (1996) Psychological stress impairs spatial working memory: Relevance to electrophysiological studies of hippocampal function. *Behav Neurosci* 110: 661-672.
- Diamond DM, Park CR, Heman KL, Rose GM (1999) Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus* 9: 542-552.
- Dokas LA, Schlatter LK, Barr CS (1994) Corticosteroid-induced proteins in brain. *Ann NY Acad Sci* 746: 157-163.
- Dourna BRK, Korte SM, Buwalda B, la Fleur SE, Bohus B, Luiten PGM (1998) Repeated blockade of mineralocorticoid receptors, but not of glucocorticoid receptors impairs food rewarded spatial learning. *Psychoneuroendocrinology* 23: 33-44.
- Dudai Y, Uzzan A, Zvi S (1983) Abnormal activity of adenylate cyclase in the Drosophila memory mutant rutabaga. *Neurosci Lett* 42: 207-12.
- Eichenbaum H (1992) The hippocampal system and declarative memory in animals. *J Cogn Neurosci* 4: 217-231.
- Eichenbaum H (2000) A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature Neurosci Rev* 1: 41-50.
- Endo Y, Nishimura J, Kimura F (1996) Impairment of maze learning in rats following long-term glucocorticoid treatments. *Neurosci Lett* 203: 199-202.
- Fanselow MS, Bolles RC (1979) Naloxone and shock-elicited freezing in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 93: 736-744.
- Fleshner M, Pugh CR, Tremblay D, Rudy JW (1997) DHEA-S selectively impairs contextual fear conditioning: Support for the antiglucocorticoid hypothesis. *Behav Neurosci* 111: 512-517.
- Francis DD, Meaney MJ (1999) Maternal care and the development of stress responses. *Curr Opin Neurobiol* 9: 128-134.
- Francis DD, Zaharia MD, Shanks N, Anisman H (1995) Stress-induced disturbances in Morris water maze performance: interstrain variability. *Physiol Behav* 58: 57-65.
- Gabrieli JDE (1998) Cognitive neuroscience of human memory. *Annu Rev Psychol* 49: 87-115.
- Gold PE, McCarty RC (1995) Stress regulation of memory processes. Role of peripheral catecholamines and glucose. En: *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD*; MJ Friedman, DS Charney, AY Deutch (Eds.). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, pp. 151-162.
- Grant NJ, Claudespierre T, Aunis D (1996) Glucocorticoids and nerve growth factor differentially modulate cell adhesion molecule L1 expression in PC12 cells. *J Neurochem* 66: 1400-1408.
- Guyton AC (1991) *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: WB Saunders.

- Healy DJ, Drugan RC (1996) Escapable stress modulates retention of spatial learning in rats: Preliminary evidence for involvement of neurosteroids. *Psychobiology* 24: 110-117.
- Hebb DO (1949) *The Organization of Behavior*. New York: Wiley.
- Hebb DO, Donderi DC (1987) *Textbook of Psychology*. LEA Pub Hillsdale, 4th ed., pp. 64-90.
- Holmes TH, Masuda M (1974) Life change and illness susceptibility. En: *Stressful life events: Their nature and effects*, BS Dohrenwend, BP Dohrenwend (Eds.). New York: Wiley-Interscience, pp. 45-72.
- Hölscher C (1997) Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: it's role in synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 20: 298-303.
- Huether G (1996) The central adaptation syndrome: psychosocial stress as a trigger for adaptive modifications of brain structure and brain function. *Prog Neurobiol* 48: 569-612.
- Jodar L, Takahashi M, Kaneto H (1996) FS stress induces long-lasting memory facilitation: involvement of cholinergic pathways. *Pharmacol Biochem Behav* 53: 735-740.
- Jöels M, de Kloet ER (1994) Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the brain: implications for ion permeability and transmitter systems. *Prog Neurobiol* 43: 1-36.
- Johnston ANB, Rose SPR (1998) Isolation-stress-induced facilitation of passive avoidance memory in the day-old chick. *Behav Neurosci* 112: 929-936.
- Kandel ER, Klein M, Castellucci VF, Schacher S, Goelet P (1986) Some principles emerging from the study of short- and long-term memory. *Neurosci Res* 3: 498-520.
- Kant GJ (1993) Effects of psychoactive drugs or stress on learning, memory, and performance as assessed using a novel water maze task. *Pharmacol Biochem Behav* 44: 287-295.
- Kant GJ, Bauman RA, Widholm JJ, Ghosh S, Sharma N (1997) Sustained stress and fixed interval performance. *Physiol Behav* 61: 279-284.
- Kapur N, Ellison D, Smith MP, McLellan DL, Burrows EH (1992) Focal retrograde amnesia following bilateral temporal lobe pathology: a neuropsychological and magnetic resonance study. *Brain* 115: 73-85.
- Kopelman MD, Stanhope N, Kingsley D (1999) Retrograde amnesia in patients with diencephalic, temporal lobe or frontal lesions. *Neuropsychologia* 37: 939-958.
- Korneyev A (1997) The role of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in memory-related effects of anxiolytics. *Neurobiol Learn Mem* 67: 1-13.
- Lazarus RS (1993) From psychological stress to emotions: A history of changing outlooks. *Annu Rev Psychol* 44: 1-21.
- LeDoux JE (1992) Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr Opin Neurobiol* 2: 191-197.

- LeDoux JE (2000) Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23: 155-184.
- Lennartz RC, Weinberger NM (1992) Frequency-specific receptive field plasticity in the medial geniculate body induced by Pavlovian fear conditioning is expressed in the anesthetized brain. *Behav Neurosci* 106: 484-497.
- Levy A, Dahir S, Arbel I, Kadar T (1994) Aging, stress and cognitive function. *Ann NY Acad Sci* 717: 79-88.
- Loscertales M, Rose SPR, Sandi C (1997) The corticosteroid synthesis inhibitors metyrapone and aminoglutethimide impair long-term memory for a passive avoidance task in day-old chicks. *Brain Res* 769: 357-356.
- Luine V, Martinez C, Villegas M, Magariños AM, McEwen BS (1996) Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance. *Physiol Behav* 59: 27-32.
- Luine V, Villegas M, Martinez C, McEwen BS (1994) Repeated stress causes reversal impairments of spatial memory performance. *Brain Res* 639: 167-170.
- Luine VN, Spencer RL, McEwen BS (1993) Effects of chronic corticosterone ingestion on spatial memory performance and hippocampal serotonergic function. *Brain Res* 616: 65-70.
- Lupien SJ, McEwen BS (1997) The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res* 24: 1-27.
- Lüthi A, Laurent JP, Figurov A, Muller D, Schachner M (1994) Hippocampal long-term potentiation and neural cell adhesion molecules L1 and NCAM. *Nature* 372: 777-779.
- Mabry TR, McCarty R, Gold PE, Foster TC (1996) Age and stress history effects on spatial performance in a swim task in Fischer-344 rats. *Neurobiol Learn Mem* 66: 1-10.
- Magariños AM, McEwen BS (1995) Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience* 69: 89-98.
- Maren S, Baudry M (1995) Properties and mechanisms of long-term synaptic plasticity in the mammalian brain: relationships to learning and memory. *Neurobiol Learn Mem* 63: 1-18.
- Martin SJ, Grimwood PD, Morris RGM (2000) Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 23: 649-711.
- Mason JW (1975) A historical view of the stress field. *J Human Stress* 1: 6-36.
- McCormick CM, McNamara M, Mukhopadhyay S, Kelsey JE (1997) Acute corticosterone replacement reinstates performance on spatial and nonspatial memory task 3 months after adrenalectomy despite degeneration in the dentate gyrus. *Behav Neurosci* 111: 518-531.
- McEwen (1995) Adrenal steroid actions on brain. Dissecting the fine line between protection and damage. En: *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD*; MJ Friedman, DS Charney, AY Deutch (Eds.). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, pp. 135-147.

- McEwen BS (1999) Stress and the aging hippocampus. *Front Neuroendocrinol* 20: 149-170.
- McEwen BS (2000) Allostasis and allostatic load: Implications for Neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 22: 107-124.
- McEwen BS, Sapolsky RM (1995) Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 5: 205-216.
- McGaugh JL (1989) Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Annu Rev Neurosci* 12: 255-287.
- McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B (1996) Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13508-13514.
- McLay RN, Freeman SM, Zadina JE (1998) Chronic corticosterone impairs memory performance in the Barnes maze. *Physiol Behav* 63: 933-937.
- Merino JJ, Cordero MI, Sandi C (2000) Regulation of hippocampal cell adhesion molecules NCAM and L1 by contextual fear conditioning is dependent upon time and stressor intensity. *Eur J Neurosci* 12: 3283-3290.
- Mesches MH, Fleshner M, Herman KL, Rose GM, Diamond DM (1999) Exposing rats to a predator blocks primed burst potentiation in hippocampus in vitro. *J Neurosci* 19 (RC18): 1-5.
- Micheau J, Destrade C, Soumireu-Mourat B (1985) Time-dependent effects of posttraining intrahippocampal injections of corticosterone on retention of appetitive learning tasks in mice. *Eur J Pharmacol* 106: 39-46.
- Mitchell JB, Meaney MJ (1991) Effect of corticosterone on response consolidation and retrieval in the forced swim test. *Behav Neurosci* 105: 798-803.
- Mizoguchi K, Yuzurihara M, Ishige A, Sasaki H, Chui DH, Tabira T (2000) Chronic stress induces impairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction. *J Neurosci* 20: 1568-1574.
- Moghaddam B, Molinero ML, Stein-Beherens BA, Sapolsky RM (1994) Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res* 655: 251-254.
- Mondadori C, Ducret T, Häusler A (1992) Elevated corticosteroid levels block the memory-improving effects of nootropics and cholinomimetics. *Psychopharmacology* 108: 11-15.
- Morgado I (1998) Aprendizaje y memoria: Conceptos, categoría y sistemas neurales. En: *Manual de Neurociencia*; JM Delgado, A Ferrús, F Mora, FJ Rubia (Eds.). Madrid: Síntesis, pp. 825-854.
- Morris RG, Garrud P, Rawlins JNP, O'Keefe J (1982) Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297: 681-683
- Morris RGM, Anderson E, Lynch GS, Baudry M (1986) Selective impairment of learning and blockade of LTP by an NMDA receptor antagonist, AP5. *Nature* 319: 774-776.

- Muller D, Wang C, Skibo G, Toni N, Cremer H, Calaora V, Rougon G, Kiss JZ (1996) PSA-NCAM is required for activity-induced synaptic plasticity. *Neuron* 17: 413-422.
- Nadel L, Moscovitch M (1997) Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 7: 217-227.
- Nichols NR, Finch CE (1994) Gene products of corticosteroid action in hippocampus. *Ann NY Acad Sci* 746: 145-154.
- Nyberg L, Tulving E, Habib R, Nilsson LG, Kapur S, Houle S, Cabeza R, McIntosh AR (1995) Functional brain maps of retrieval mode and recovery of episodic information. *NeuroReport* 7: 249-252.
- Oitzl MS, de Kloet ER (1992) Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial learning. *Behav Neurosci* 96: 62-71.
- Oitzl MS, Fluttert M, de Kloet ER (1998b) Acute blockade of hippocampal glucocorticoid receptors facilitates spatial memory in rats. *Brain Res* 797: 159-162.
- Oitzl MS, Fluttert M, Sutanto W, de Kloet ER (1998a) Continuous blockade of brain glucocorticoid receptors facilitates spatial learning and memory in rats. *Eur J Neurosci* 10: 2759-3766.
- Oitzl MS, van Haarst AD, de Kloet ER (1997) Behavioral and neuroendocrine responses controlled by the concerted action of central mineralocorticoid (MRs) and glucocorticoid receptors (GRs). *Psychoneuroendocrinology* 22 (Suppl 1): S87-S93.
- Olton DS, Becker JT, Handelmann GE (1979) Hippocampus, space, and memory. *Behav Brain Sci* 2: 313-365.
- Orchinick W, Murray TF, Moore FL (1991) A corticosteroid receptor in neuronal membranes. *Science* 252: 1848-1851.
- Papez JW (1937) A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry* 38: 725-743.
- Papoulos DF, Edwards E, Marmur R, Lachnan HM, Henn FA (1993) Effects of the antiglucocorticoid RU 38486 on the induction of learned helpless behavior in Sprague-Dawley rats. *Brain Res* 615: 304-309.
- Parent MB, Quirarte GL, Cahill L, McGaugh JL (1995a) Spared retention of inhibitory avoidance learning following posttraining amygdala lesions. *Behav Neurosci* 109: 803-807.
- Parent MB, West M, McGaugh JL (1995b) Memory of rats with amygdala lesions induced 30 days after footshock-motivated escape training reflects degree of original training. *Behav Neurosci* 108: 1080-1087.
- Pavlidis C, Watanabe Y, Magariños AM, McEwen BS (1995) Opposing roles of type I and type II adrenal steroid receptors in hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience* 68: 387-394.
- Pearce D, Yamamoto KR (1993) Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor activities distinguished by nonreceptor factors at a composite response element. *Science* 259: 1161-1165.

- Peeters BWMM, Smets RJM, Broekkamp CLE (1991) The involvement of glucocorticoids in the acquired immobility response is dependent on the water temperature. *Physiol Behav* 51: 127-129.
- Petrides M (1998) Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. En: *The Prefrontal Cortex*; AC Roberts, TW Robbins, L Weiskrantz (Eds.) Oxford: Oxford University Press, pp. 103-116.
- Phelps EA, Anderson AK (1997) Emotional memory: What does the amygdala do? *Curr Opin Biol* 7: 311-313.
- Philips RG, Le Doux JE (1992) Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 106: 274-285.
- Pugh CR, Fleshner M, Rudy JW (1997a) Type II glucocorticoid receptor antagonists impair contextual but not auditory-cue fear conditioning in juvenile rats. *Neurobiol Learn Mem* 67: 75-79.
- Pugh CR, Tremblay D, Fleshner M, Rudy JW (1997b) A selective role for corticosterone in contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 111: 503-511.
- Quirarte GL, Roozendaal B, McGaugh JL (1997) Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 14048-14053.
- Radulovic J, Rühmann A, Liepold T, Spiess J (1999) Modulation of learning and anxiety by corticotropin-releasing factor (CRF) and stress: Differential roles of CRF receptors 1 and 2. *J Neurosci* 19: 5616-5025.
- Ramirez-Amaya V, Escobar ML, Chao V, Bermúdez-Rattoni F (1999) Synaptogenesis of mossy fibers induced by spatial water maze overtraining. *Hippocampus* 9: 631-636.
- Reul JMHM, de Kloet ER (1985) Two receptor systems for corticosterone in the rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117: 2505-2512.
- Richter-Levin G (1998) Acute and long-term behavioral correlates of underwater trauma – potential relevance to stress and post-stress syndromes. *Psychiatry Res* 79: 73-83.
- Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (Eds.) (1998) *The Prefrontal Cortex*. Oxford: Oxford University Press.
- Ronn LC, Bock E, Linnemann D, Jonhsen H (1995) NCAM antibodies modulate induction of long-term potentiation in rat hippocampal CA1. *Brain Res* 677: 145-151.
- Roozendaal B (2000) Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* 25: 213-238.
- Roozendaal B, Bohus B, McGaugh JL (1996b) Dose-dependent suppression of adrenocortical activity with metyrapone: Effects on emotional memory. *Psychoneuroendocrinology* 21: 681-693.

- Roozendaal B, McGaugh JL (1996) The memory-modulatory effects of glucocorticoids depend on an intact stria terminalis. *Brain Res* 709: 243-250.
- Roozendaal B, McGaugh JL (1997) Glucocorticoid receptor agonist and antagonist administration into the basolateral, but not central, amygdala modulates memory storage. *Neurobiol Learn Mem* 67: 176-179.
- Roozendaal B, Nguyen BT, Power AN, McGaugh JL (1999) Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 11642-11647.
- Roozendaal B, Portillo-Marquez G, McGaugh JL (1996a) Basolateral amygdala lesions block glucocorticoid-induced modulation of memory for spatial learning. *Behav Neurosci* 110: 1074-1083.
- Rose SPR (1981) What should a biochemistry of learning and memory be about? *Neuroscience* 6: 811-821.
- Rose SPR (1991) How chicks make memories: the cellular cascade from c-fos to dendritic remodelling. *Trends Neurosci* 14: 390-397.
- Rousse I, Beaulieu S, Rowe W, Meaney MJ, Barden N, Rochford J (1997) Spatial memory in transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function. *NeuroReport* 8: 841-845.
- Rudy JW (1996) Postconditioning isolation disrupts contextual conditioning: An experimental analysis. *Behav Neurosci* 110: 238-246.
- Rugg MD, Fletcher PC, Frith CD, Frackowiak RSJ, Dolan RJ (1996) Differential activation of the prefrontal cortex in successful and unsuccessful memory retrieval. *Brain* 119: 2073-2083.
- Rupprecht R, Arriza JL, Spengler D, Reul JMHM, Evans RM, Holsboer F, Damm K (1993) Transactivation and synergistic properties of the mineralocorticoid receptor: relationship to the glucocorticoid receptor. *Mol Endocrinol* 7: 597-603.
- Sánchez-Andrés JV (1998) Bases moleculares y neurales de la memoria y el aprendizaje. En: *Manual de Neurociencia*; JM Delgado, A Ferrús, F Mora, FJ Rubia (Eds.). Madrid: Síntesis, pp. 855-873.
- Sandi C (1998) The role and mechanisms of action of glucocorticoid involvement in memory storage. *Neur Plast* 6: 41-52.
- Sandi C (2000) Estrés: aspectos psicobiológicos y significado funcional. En: *Estrés: consecuencias psicológicas, fisiológicas y clínicas*; C Sandi, JM Calés (Eds.). Madrid: Sanz y Torres, pp. 7-36.
- Sandi C, Loscertales M (1999) Opposite effects of NCAM expression in the rat frontal cortex induced by acute vs. chronic corticosterone treatments. *Brain Res* 828: 127-134.
- Sandi C, Loscertales M, Guaza C (1997) Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in water maze. *Eur J Neurosci* 9: 637-642.

- Sandi C, Merino JJ, Cordero MI, Touyarot K, Venero C (2000) effects of chronic stress on contextual fear conditioning and the hippocampal expression of the cell adhesion molecules NCAM, PSA-NCAM, and L1. *Neuroscience*, en prensa.
- Sandi C, Rose SPR (1994a) Corticosterone enhances long-term retention in one-day-old chicks trained in a weak passive avoidance learning paradigm. *Brain Res* 647: 106-112.
- Sandi C, Rose SPR (1994b) Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks. *Eur J Neurosci* 6: 1292-1297.
- Sandi C, Rose SPR (1997a) Training-dependent biphasic effects of corticosterone in memory formation for a passive avoidance task in chicks. *Psychopharmacology* 133: 152-160.
- Sandi C, Rose SPR (1997b) Training-dependent biphasic effects of corticosterone in memory formation for a passive avoidance task in chicks. *Psychopharmacology* 133: 152-160.
- Sandi C, Rose SPR, Mileusnic R, Lancashire C (1995) Corticosterone facilitates long-term memory formation via enhanced glycoprotein synthesis. *Neuroscience* 69: 1087-1093.
- Sandi C, Venero C, Cordero MI (2001) *Estrés, Memoria y Trastornos Asociados*. Barcelona: Ariel.
- Sandi C, Venero C, Guaza C (1996) Novelty-related rapid locomotor effects of corticosterone in rats. *Eur J Neurosci* 8: 794-800.
- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU (2000) How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. *Endocr Rev* 21: 55-89.
- Sapolsky RM, Stein-Behrens BA, Armanini MP (1991) Long-term adrenalectomy causes loss of dentate gyrus and pyramidal neurons in the adult hippocampus. *Exp Neurol* 114: 246-249.
- Scoville WB, Milner B (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20: 11-21.
- Schumacher M (1990) Rapid membrane effects of steroid hormones: an emerging concept in neuroendocrinology. *Trends Neurosci* 13: 359-362.
- Schuman E, Madison DV (1991) A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science* 254: 1503-1506.
- Selye H (1956/1976) *The Stress of Life*. New York: McGraw-Hill.
- Selye H (1974) *Stress without Distress*. Philadelphia: Lippincott.
- Servatius RJ, Shors TJ (1994) Exposure to inescapable stress persistently facilitates associative and nonassociative learning in rats. *Behav Neurosci* 108: 1101-1106.
- Shors TJ, Servatius RJ (1997) The contribution of stressor intensity duration and context to the stress-induced facilitation of associative learning. *Neurobiol Learn Mem* 67: 92-96.

- Shors TJ, Weiss C, Thompson RF (1992) Stress-induced facilitation of classical conditioning. *Science* 257: 537-539.
- Spencer RL, Young EA, Chao PH, McEwen BS (1990) Adrenal steroid type I and type II receptor binding: estimates of in vivo receptor number, occupancy, and activation with varying level of steroid. *Brain Res* 514: 37-48.
- Squire LR (1987) *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press.
- Stevens CF (1998) A million dollar question: does LTP equal memory? *Neuron* 20: 1-2.
- Stewart MG, Rusakov D (1995) Short and long-term correlates of memory formation in the chick following one-trial passive avoidance training. *Behav Neurosci* 66: 21-28.
- Stillman MJ, Shukitt-Hale B, Levy A, Lieberman HR (1998) Spatial memory under acute cold and restraint stress. *Physiol Behav* 64: 605-609.
- Teng E, Squire LR (1999) Memory for places learned long ago is intact after hippocampal damage. *Nature* 400: 675-677.
- Tobeña A (1997) *El Estrés Dañino*. Madrid: Aguilar.
- Tulving E (1983) *Elements of Episodic Memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Tulving E, Kapur S, Markowitsch HJ, Craik FIM, Habib R, Houle S (1994) Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: auditory sentence recognition. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 2012-2015.
- Tully T, Bolwig G, Christensen J, Connolly J, DeZazzo J, Dubnau J, Jones C, Pinto S, Regulski M, Svedberg F, Velinzon K (1996) Genetic dissection of memory in *Drosophila*. *J Physiol Paris* 90: 383.
- Vaher PR, Luine VN, Gould E, McEwen BS (1994) Effects of adrenalectomy on spatial memory performance and dentate gyrus morphology. *Brain Res* 656: 71-78.
- Vale W, Spiess S, Rivier C, Rivier J (1981) Characterization of a 41 residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphin. *Science* 213: 1394-1397.
- Van der Berg DTWM, de Kloet ER, van Dijken HH, de Jong W (1990) Differential central effects of mineralocorticoid and glucocorticoid antagonists on blood pressure. *Endocrinology* 126: 118-124.
- Venero C, Borrell J (1999) Rapid glucocorticoid effects on excitatory amino acid levels in the hippocampus: a microdialysis study in freely moving rats. *Eur J Neurosci* 11: 2465-2473.
- Venero C, Guaza C, Sandi C (1996) Regional and temporal modulation of brain glycoprotein synthesis by corticosterone. *NeuroReport* 7: 151-154.
- Wallestein GV, Eichenbaum H, Hasselmo ME (1998) The hippocampus as an associator of discontinuous events. *Trends Neurosci* 21: 317-323.

- Wang J, Akirav I, Richter-Levin G (2000) Short-term behavioral and electrophysiological consequences of underwater trauma. *Physiol Behav* 70: 327-332.
- Warren DA, Castro CA, Rudy JW, Maier SF (1991) No spatial learning impairment following exposure to inescapable shock. *Psychobiology* 19: 127-134.
- Watanabe Y, Gould E, McEwen BS (1992) Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res* 588: 341-345.
- Weinberger NM (1965) Effect of detainment on extinction of avoidance responses. *J Comp Physiol Psychol* 60: 135-138.
- Weiss JM (1971) Effects of coping behavior in different warning signal conditions on stress pathology in rats. *J Comp Physiol Psychol* 77: 1-13.
- Whishaw IQ, Jarrard LE (1996) Evidence for extrahippocampal involvement in place learning and hippocampal involvement in path integration. *Hippocampus* 6: 513-24.
- Wood GE, Shors TJ (1998) Stress facilitates classical conditioning in males, but impairs classical conditioning in females through activational effects of ovarian hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 4066-4071.
- Wooley C, Gould E, McEwen BS (1990) Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res* 531: 225-231.
- Xu L, Anwyl R, Rowan MJ (1997) Behavioural stress facilitates the induction of long-term depression in the hippocampus. *Nature* 387: 497-500.
- Xu L, Anwyl R, Rowan MJ (1998) Spatial exploration induces a persistent reversal of long-term potentiation in the rat hippocampus. *Nature* 394: 891-894.
- Yau JLW, Noble J, Seckl J (1999) Continuous blockade of brain mineralocorticoid receptors impairs spatial learning in rats. *Neurosci Lett* 277: 45-48.