



# Universidad Nacional Autónoma de México

## Facultad de Estudios Superiores Iztacala

**"Efectos de la administración de corticosterona e inducción de estrés por restricción en una prueba de LET, sobre la consolidación y recuperación de la memoria"**

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA  
P R E S E N T A (N)

**Paola Viridiana Favila García**

Directora: Dra. **Sara Eugenia Cruz Morales**

Dictaminadores: Dr. **José Cristóbal Pedro Arriaga**

Dr. **Rodrigo Erick Escartín Pérez**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



A mis seres amados

Dedico esta Tesis a Dios por darme la vida, por estar siempre conmigo y ser mi guía en este camino.

A mi familia, por su apoyo, esfuerzo, amor, consejos, comprensión y estar siempre conmigo durante esta etapa, sin ustedes no sería lo que ahora soy, los amo con el alma.

A Carlos, por estar incondicionalmente para mí, por motivarme y apoyarme a cerrar ésta importante etapa en mi vida, te amo.

Al laboratorio de psicofarmacología de la FESI, a la Dra. Sara, Maestra Mary y Maestra Norma, gracias por el conocimiento compartido, por las horas dedicadas, por la pasión, la entrega en todo momento y por ser un gran ejemplo para mí.

A la UNAM, la universidad de la que egreso orgullosamente y en la cual he aprendido, crecido, madurado y vivido experiencias maravillosas.

A Wally por ser mi compañero fiel en este camino y nunca dejarme sola. Nunca importó que tan cansado estuvieras, siempre estuviste ahí.

Son mi fuerza para seguir adelante, son mi principal apoyo y de corazón les dedico cada logro que he tenido y tendré a lo largo de mi vida, gracias a todos por apoyarme incondicionalmente, cada esfuerzo y cada meta lograda es de ustedes también.

Paola Viridiana Favila García



# ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>1. ANTECEDENTES.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Aprendizaje.....</b>	<b>6</b>
<b>2. MEMORIA.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1 Fases de la memoria.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.1 Consolidación de la memoria.....</b>	<b>8</b>
<b>2.2 Clasificación de Memoria.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2.1 Memoria de Procedimiento.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2.2 Memoria Emocional.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2.3 Laberinto Elevado en T (LET).....</b>	<b>18</b>
<b>2.3 Neurobiología de la memoria.....</b>	<b>19</b>
<b>3. ESTRÉS.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Corticosterona.....</b>	<b>22</b>
<b>4. ESTRÉS Y MEMORIA .....</b>	<b>25</b>
<b>5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>29</b>
<b>6. OBJETIVO.....</b>	<b>29</b>
<b>7. MÉTODO.....</b>	<b>29</b>
<b>7.1 Sujetos.....</b>	<b>29</b>

<b>7.2 Materiales.....</b>	<b>30</b>
<b>7.3 Aparatos.....</b>	<b>30</b>
<b>7.4 Procedimiento.....</b>	<b>31</b>
<b>7.5 Análisis Estadístico.....</b>	<b>34</b>
<b>8. RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
<b>9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....</b>	<b>44</b>
<b>Referencias bibliográfica.....</b>	<b>49</b>



## RESUMEN

La memoria está íntimamente vinculada con las emociones. Estudios en humanos y animales demuestran que los glucocorticoides pueden facilitar la consolidación de la memoria en una variedad de tareas y también deteriorar o afectar la evocación. Uno de los factores que puede provocar dicho deterioro es el estrés, lo que produce la secreción de glucocorticoides (corticosterona, CORT en roedores). Se puede observar la facilitación o deterioro de la memoria de acuerdo a las condiciones de estrés en las que se encuentra el sujeto, el tiempo en el que se presenta el estímulo, el contexto y el tipo de estresor, debido en parte a la cantidad de corticosterona que haya sido liberada. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de la administración de 5mg/kg de corticosterona e inducción de estrés provocado por 15 min de restricción sobre la consolidación de la memoria evaluada en el Laberinto Elevado en T (LET). Ratas Wistar macho, asignadas aleatoriamente a 5 grupos independientes ( $n=8$ ) con los siguientes tratamientos: grupo expuesto a restricción (E+R15), grupo con administración de 5 mg/kg corticosterona (E+Cort), un grupo control al que se le administró el vehículo (V). El experimento 2 tuvo como objetivo evaluar la liberación de corticosterona en plasma en los ensayos que componen el procedimiento LET para lo cual se emplearon los siguientes grupos: dos grupos sin tratamiento entrenados en evitación sin entrenamiento de escape, uno se sacrificó después del entrenamiento (ELET-Es) y otro después de la prueba (LET-Es); todos los tratamientos se realizaron después del entrenamiento. En el experimento 1 no se encontraron diferencias significativas en las latencias de adquisición, retención y escape en los grupos (E+Cort y E+R15). En las latencias de retención se encontraron diferencias significativas en (E+Cort), comparado con el grupo (V), ambos grupos con menores latencias que (V). Se encontró que la administración de corticosterona produce un deterioro en la retención de la memoria de procedimiento, sin embargo a pesar de que se ve una latencia menor no hay diferencias significativas con el grupo V. En cuanto a las concentraciones de corticosterona en plasma, en ninguno de los grupos se encontraron diferencias significativas, habiendo una mayor concentración en el grupo E+R15. En el experimento 2 se realizaron los ensayos de evitación sin escape; en estos grupos se

encontraron diferencias significativas entre ensayos, mientras que en la prueba no se encontraron diferencias significativas en los grupos LET y LET-ES sin embargo hubo un deterioro en el grupo LET-ES. En la concentración de corticosterona se encontraron diferencias significativas en el grupo ELET-ES comparado con el grupo control LET. Éste trabajo confirmó que la corticosterona tiene efecto en las funciones cognitivas y afecta los procesos de memoria, la consolidación de la memoria cuando se administra post entrenamiento. Se concluye que la corticosterona exógena influye sobre la consolidación de la memoria y que el resultado depende de la etapa en la que se administre, del tipo de memoria que se estudie, del tipo de estresor y de la tarea que se emplea. Tanto el escape como la evitación expresan dos trastornos de ansiedad diferentes, que involucran distintos sistemas neurobiológicos y que tienen efectos antagónicos sobre el eje HPA.



## INTRODUCCIÓN

Una variedad de estímulos estresantes provocan una rápida secreción de glucocorticoides (CORT en roedores) y este efecto depende de la intensidad y duración del estresor. La literatura reporta resultados contradictorios respecto a las concentraciones de CORT en plasma después de que los animales han sido expuestos a un estresor. La CORT afecta los procesos de la memoria; la administración de glucocorticoides puede mejorarla o deteriorarla dependiendo la dosis administrada. El estrés por restricción (R) en roedores es un estresor severo que produce liberación de CORT. El laberinto elevado en T (LET) es utilizado para medir memoria y ansiedad en roedores. En la presente investigación después de haber inducido estrés y administrado CORT se encontró que ésta produce un efecto en los procesos de memoria y que esto depende de las características específicas del estresor como la intensidad del mismo y características individuales de los sujetos como físicas y conductuales. En éste experimento al utilizar diversos estresores, como son la restricción, la administración de CORT y el LET, con sujetos con pesos similares y bajo las mismas condiciones, evaluando la memoria de procedimiento pudimos encontrar que si hay diferencias en las funciones cognitivas, debido a que se encontraron diferencias en la memoria en algunos grupos al momento de realizar la prueba a las 24 hrs.





# 1. ANTECEDENTES

## 1.1. Aprendizaje

Podemos definir al aprendizaje como cambios “más o menos permanentes” en el comportamiento, por lo común resultantes de la práctica.

Si examinamos en qué contextos aparece el término aprendizaje, notaremos que es utilizado para caracterizar una amplia serie de situaciones, por ejemplo una rata aprende a recorrer un laberinto o a discriminar entre dos colores o formas geométricas, aprendemos a andar en bicicleta, a patinar o el significado de alguna palabra, o una serie de sílabas sin sentido, no siempre es fácil hallar el factor común a esta serie de situaciones, que hace que todas ellas sean consideradas como formas de aprendizaje. El término aprendizaje se ha hecho importante en las explicaciones del comportamiento.

Se habla de diferentes formas de condicionamiento y surge la posibilidad de que el aprendizaje no constituya un fenómeno simple, sino que se presenten distintas formas de este, características de diferentes niveles evolutivos y correspondientes a la aparición de nuevas estructuras nerviosas. Cuando hablamos de aprendizaje a nivel de ameba, rata o humano hablamos exactamente de un mismo proceso único. Por lo que es imprescindible tener presente la “historia natural” del aprendizaje, pues aunque es la misma realidad, la información que se recibe de ella es distinta, debido a los diferentes sistemas sensoriales existentes y a los niveles de procesamiento que sufre la información recibida.

El aprendizaje constituye un sistema jerárquico ascendente de niveles de continuidad y novedad, paralelo a la evolución del sistema nervioso, de acuerdo a Razran (1971) se pueden distinguir once niveles por lo menos de aprendizaje, agrupados en cuatro superniveles. Estos niveles son los siguientes: dos no asociativos o precondicionados (habitación y sensibilización) que constituirían el supernivel “reactivo”; tres niveles de condicionamiento (inhibitorio, clásico y de refuerzo), que forman el supernivel

“conectivo”; tres niveles referentes al aprendizaje perceptual (aprendizaje sensorial, configuracional y educativo, denominado supernivel “integrativo”; y por último tres formas de aprendizaje relacionadas con el pensamiento (aprendizaje simbólico, sémico y logisémico), que constituyen formas de aprendizaje simbólico.

Apegado al concepto de aprendizaje que se refiere a aspectos del comportamiento, cambios en la probabilidad de una respuesta, creación de hábitos y consecuentemente aspectos motrices, se encuentra el concepto de memoria, que corresponde al registro, conservación y evocación de información. Podríamos definirla como la conservación de la información sobre una señal, después de que se ha suspendido ya la acción de la señal (Sokolov, 1963).



## 2. MEMORIA

### 2.1 Fases de la memoria

La memoria implica cambios estructurales en el sistema nervioso, se puede considerar la posibilidad de encontrar modificaciones fisiológicas, registros nerviosos, cambios permanentes, correspondientes a una huella de memoria o engrama. Es decir las experiencias que recibe un organismo y que constituyen la variable independiente del aprendizaje, se reflejan en cambios en la estructura y la actividad nerviosa, observables en el desarrollo ontogenético en condiciones de modificación (enriquecimiento o empobrecimiento) de la cantidad de estimulación (Ardila, 1979).

Cuando se presentan eventos emocionalmente significativos se recuerdan de modo diferente que los eventos neutros, las emociones están vinculadas con la memoria (Rooszendaal, de Quervain, Aerni & Schelling, 2009). La memoria es un sistema de almacenamiento y recuperación de información, que consta de tres etapas: la primera es el registro de nueva información, un proceso generalmente llamado *adquisición*; posteriormente se almacena la información, lo cual recibe el nombre de *consolidación*, y finalmente el proceso de acceso a esta información almacenada recibe el nombre de *recuperación* o de evocación (Roy & Thatcher, 1977). La memoria está integrada por complejos sistemas de información, procesamiento, almacenamiento y evocación. Para poder dar significado a diferentes experiencias y mantenerlas en el tiempo se requiere de una serie de eventos ordenados como la expresión de genes, síntesis de proteínas, liberación de hormonas y neurotransmisores. De esta manera la información que almacene el sujeto permitirá que éste se pueda adaptar e interactuar con el ambiente que lo rodea de manera eficiente (Siller, 2012).

### 2.1.1 Consolidación de la memoria

Si un sujeto memoriza una lista de palabras e inmediatamente después intenta aprender una segunda lista, la memoria de la primera lista tiende a desaparecer, el sujeto puede recordar mejor la primera lista si deja transcurrir uno o dos días antes de estudiar la segunda. Lo anteriormente mencionado tiene dos implicaciones de gran importancia para cualquier teoría de la memoria, por una parte está la interferencia, en este caso de naturaleza retrógrada, constituye un mecanismo fundamental del olvido, quiere decir que lo que aprendemos en determinado momento interfiere con la información que hemos recibido anteriormente, interferencia que será mayor cuanto más grande sea la similitud entre ambos tipos de información. Por otra parte, existe un periodo durante el cual la memoria es fácilmente alterable y sensible a la interferencia, tiempo en el que el registro parece ser muy lábil; la estabilización de una huella de memoria exige determinado lapso, y a este proceso de estabilización se le denomina consolidación. En este proceso debe participar la actividad reverberante de las estructuras subcorticales.

Todo lo que hemos aprendido o aprendamos, nos dificulta el nuevo aprendizaje que realizamos y nos hace olvidar lo que ya conocíamos. Se distingue un doble tipo de interferencia; se habla de interferencia retrógrada o retroactiva (hacia atrás) para referirse a la interferencia que produce el aprendizaje actual con el aprendizaje realizado previamente; y de una interferencia anterógrada o proactiva (hacia adelante), con el fin de señalar el hecho de que el aprendizaje actual dificulta las formas de aprendizaje que podemos realizar ulteriormente.

La problemática de la consolidación se convierte en uno de los aspectos más importantes al estudiar la memoria y el aprendizaje; de allí parte el supuesto sobre la existencia de mecanismos y formas diferentes de retención de información, e implica la existencia de un proceso nervioso activo que se mantiene después de que ha desaparecido la señal o estímulo presentado al organismo. Es decir, la presentación de una señal inicia un proceso que se conserva aún después de la desaparición de la señal y que es responsable de los cambios morfológicos o fisiológicos permanentes que pueden aparecer en el sistema

nervioso como consecuencia de la retención permanente de información. Tal proceso activo de fortalecimiento y estabilización de las huellas de memoria es la consolidación.

## 2.2 Clasificación de Memoria

De acuerdo con el criterio temporal se ha supuesto la existencia de por lo menos dos sistemas de memoria, mediados por mecanismos diferentes: memoria a corto y largo plazo, la memoria a largo plazo exige un proceso activo de consolidación que lleva a la aparición de cambios más difusos y permanentes en el sistema nervioso (Ardila, 1979). De acuerdo al tiempo de duración encontramos la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo, la primera puede durar minutos u horas, mientras que la segunda dura días, semanas, o más. Esta distinción temporal en el comportamiento se refleja en específico en las formas de plasticidad sináptica que subyacen en cada forma de memoria de comportamiento, así como en los requisitos moleculares específicos para cada una de estas dos formas de plasticidad sináptica. Las formas a corto plazo implican una alteración en la eficacia preexistente de las conexiones sinápticas como resultado de la modificación covalente de proteínas, mientras que la forma a largo plazo a menudo se asocia con el crecimiento de nuevas conexiones sinápticas (Hawkins, Kandel, & Bailey, 2006).

Se ha demostrado que la memoria no es un proceso unitario, y que se compone de diferentes tipos que pueden ser agrupados en al menos dos categorías generales cada uno con sus propias reglas (Hawkins, et al., 2006). La memoria es dividida en: implícita o explícita según cómo se recuerde y del tipo de información (Ardila, 1979). La memoria *explícita o declarativa*, comprende la memoria de la información general de los conocimientos acerca de las personas, lugares y cosas, y que está particularmente bien desarrollado en el cerebro, denominada memoria semántica y la memoria de la autobiografía de los hechos vividos personalmente contextualizados en tiempo y espacio, conocida como la memoria episódica (Hawkins et. al., 2006).

La memoria *implícita o no declarativa* es la memoria para habilidades motoras y cognitivas y se expresa a través del desempeño, sin el recuerdo consciente de

experiencias pasadas, sino que incluye formas asociativas simples, como el condicionamiento clásico, y formas no asociativas, tales como sensibilización y habituación, es la memoria de los procedimientos y de las disposiciones que se denomina memoria procedimental (Hawkins et. al., 2006; Kandel, Jessell & Schwarts, 1996). La memoria no declarativa se divide en cuatro subsistemas que son el de las habilidades y hábitos, el de la preparación (que se presenta cuando la ejecución es facilitada u obstaculizada por información a la que se tuvo acceso recientemente), el de aprendizajes asociativos básicos (que se subdivide a su vez en las respuestas emocionales y en las musculares) en donde el sujeto aprende acerca de la relación entre dos estímulos o entre un estímulo y una respuesta y el de aprendizajes no asociativos donde el sujeto aprende acerca de las propiedades de un solo estímulo (Kandel et al., 1996). Se considera que el sujeto aprende en el momento en el que su conducta experimenta cambios que se derivan de una experiencia. Estas dos formas de memoria han sido localizadas en diferentes sistemas neuronales en el cerebro. La memoria explícita es críticamente dependiente de estructuras en el lóbulo temporal medial de la corteza cerebral, incluyendo la formación del hipocampo. La memoria implícita está relacionada con la actividad del cerebelo, el cuerpo estriado, la amígdala y, en los casos más simples, las vías sensoriales y motoras reclutadas para determinadas habilidades perceptivas o motoras utilizadas durante el proceso de aprendizaje. Como resultado, la memoria implícita también se puede estudiar en una variedad de sistemas reflejos simples, incluyendo los de invertebrados más altos, mientras que la memoria explícita se puede usar en estudios con mamíferos. En el cerebro de los mamíferos, los cambios celulares y moleculares que subyacen a ambas formas de la memoria son difíciles de estudiar debido a que los efectos son a menudo escasos y la sinapsis individual en el proceso de aprendizaje no es bien definida (Hawkins et al., 2006).

En la complejidad de las formas simples de la memoria implícita en invertebrados a formas más complejas de la memoria explícita en mamíferos, sugieren que los cambios en la fuerza y la estructura de las conexiones sinápticas pueden contribuir en gran medida a estas diversas formas de almacenamiento de memoria (Kandel, 2012). Por lo que las memorias implícita y explícita, son dos tipos generales de mecanismos de almacenamiento.

### 2.2.1 Memoria de Procedimiento

La memoria implícita, también llamada *memoria de procedimiento*, implica los recuerdos con frecuencia inconscientes en que se basan nuestros hábitos perceptivos y motores. Los hábitos son disposiciones y tendencias que son específicos de un conjunto de estímulos y que el comportamiento guía. En algunas circunstancias, las habilidades y los hábitos se pueden adquirir en ausencia de conciencia, de lo que se ha aprendido y de forma independiente de la memoria declarativa a largo plazo o los episodios concretos en que se produjo el aprendizaje (Squire, Knowlton & Musen, 1993). La memoria de procedimiento se forma a partir de tipos de aprendizaje filogenéticamente antiguos, estrechamente ligados a las condiciones particulares de adaptación y supervivencia de cada especie. Este tipo de memoria es la que hace que dejemos de sobrecogernos cuando oímos ruidos intensos con los que ya estamos familiarizados (habitación), salivar ante la presencia de una comida apetitosa (condicionamiento clásico), comportarnos rutinariamente de forma socialmente aceptada (condicionamiento instrumental), reconocer inmediatamente a nuestros familiares y amigos (aprendizaje perceptivo) o montar en bicicleta (aprendizaje motor). Es, por tanto, el tipo de aprendizaje y memoria sobre cómo se hacen las cosas que solemos hacer. Su expresión es en gran medida automática y difícil de verbalizar. Generalmente es una memoria fiel, rígida y duradera, que se adquiere gradualmente y se perfecciona por medio de la práctica. A excepción de la memoria de situaciones con alto contenido emocional, que puede ser adquirida y formada rápidamente, con una sola experiencia, por ejemplo la llegada de un ser querido o algún suceso inesperado (Morgado, 2005).

Otra de las características de la memoria de procedimiento son las predisposiciones biológicas de cada especie animal y de cada persona para adquirirlas. Prácticamente todas las formas de aprendizaje que dan lugar a la memoria implícita o de procedimiento están condicionadas por grados más o menos específicos de plasticidad cerebral. Dentro de las estructuras cerebrales relacionadas con la memoria de procedimiento encontramos el cerebelo, el cuerpo estriado, la amígdala, y en casos más simples, las vías sensoriales y motoras reclutadas para determinadas habilidades perceptivas o motoras utilizadas durante el proceso de aprendizaje (Hawkins et al., 2006). Por ejemplo, las abejas son animales

especialmente capaces de establecer asociaciones con colores y olores, los pájaros que anidan tienen una excelente memoria espacial, las ratas son animales bien adaptados al aprendizaje en laberintos y otro tipo de pruebas de aprendizaje (Morgado, 2005). La literatura reporta diversos efectos en la memoria en diferentes tipos de pruebas en roedores, indican que el estrés o la administración de glucocorticoides pueden afectar específicamente el hipocampo y causar un deterioro en la memoria y el aprendizaje. Por otra parte, los glucocorticoides (CORT en ratas) se han asociado con la facilitación y deterioro de la memoria (Roosendaal, 2000). Miranda, Quirarte, Rodríguez, McGaugh y Roosendaal (2008) administraron dosis de corticosterona vía subcutánea 1,0 o 3,0 (mg / kg) después de presentar el estímulo aversivo en una tarea de aprendizaje asociativo y encontraron que a mayores dosis de CORT existe un aumento en la aversión a la sacarina, a diferencia de las dosis bajas. Se ha encontrado que la CORT administrada en el cuerpo estriado dorsal dependiendo de la hora en que se administra, facilita la memoria en la evitación inhibitoria a través de una vía de activación del receptor de glucocorticoides (GR), previamente encontraron que el hipocampo está involucrado en la mediación de los efectos de glucocorticoides en la memoria en el componente contextual del entrenamiento de evitación inhibitoria (Medina et al., 2007), estos hallazgos son compatibles con otros estudios que indican que la administración postentrenamiento de CORT o agonistas de GR en amígdala basolateral o hipocampo mejoran considerablemente la consolidación de la memoria en la evitación inhibitoria (Roosendaal, 2000). Por otro lado otras investigaciones en las que se ha empleado el procedimiento de evitación inhibitoria indican que dichas regiones del cerebro están implicadas en la mediación de los efectos de glucocorticoides en la memoria durante el entrenamiento (Roosendaal, Barsegyan & Lee, 2008). La mayoría de los estudios han examinado los efectos de los glucocorticoides sobre la consolidación de la memoria en relación con la función del hipocampo en experimentos con tareas que tienen un fuerte componente espacial y / o contextual (Hui, Figueroa, Poytress, Roosendaal, McGaugh & Weinberger, 2003). Dicha estructura tiene una función principal para la acción de glucocorticoides que influyen en varias formas de neuroplasticidad en las neuronas del hipocampo (Diamond, Bennett, Fleshner, & Rose, 1992). En el estudio realizado por Hui, et al. (2003) se encontró que los grupos a los que se administró CORT inmediatamente después de recibir un choque eléctrico tuvieron una



mayor retención al momento de la prueba a las 24 horas en una prueba de evitación inhibitoria, además sugiere un efecto en la consolidación de la memoria.

Micheau, Destkade & Soumireu (1984), reportaron que la administración de un microgramo de CORT post-entrenamiento en hipocampo dorsal, no tuvo efecto sobre la retención sobre un programa de reforzamiento continuo en la caja de Skinner. Por otro lado, el uso de una tarea discriminativa sucesiva post entrenamiento produjo facilitación en la retención a las 24 horas. Este efecto fue dependiente del tiempo: la inyección fue eficaz sólo cuando se administró dentro de las 6 horas después de la sesión de adquisición.

Quirarte, Ledesma de la Teja, Casillas, Serafin, Prado-Alcalá y Roozendaal (2009), indican que la administración de glucocorticoides en el estriado dorsal inmediatamente después del entrenamiento mejora la retención del procedimiento de entrenamiento. La administración del fármaco post-entrenamiento, proporciona apoyo directo de que la CORT afecta la consolidación de la memoria y que el rendimiento de la retención durante el entrenamiento no se puede confundir con mecanismos por los efectos de la atención, motivación o sensorial-perceptivo (McGaugh, 1966).

La función del cuerpo estriado dorsal en la regulación de los efectos de glucocorticoides en los procesos de consolidación en función del tiempo es consistente con la evidencia previa de que después del entrenamiento infusiones intraestriatales de corticosterona mejoran la retención de evitación inhibitoria cuando se administra inmediatamente o 30 min después, pero no 60 minutos, después del entrenamiento (Medina et al., 2007).

La administración de drogas en el cuerpo estriado dorsal después del entrenamiento influye en la consolidación de la memoria de procedimiento, hábitos como la estrategia de búsqueda en un laberinto (Packard, 2009). Quirarte et al. (2009), sugieren que el estriado dorsal podría subdividirse en varias unidades funcionales que están involucradas en la regulación de diferentes aspectos del aprendizaje y la memoria, mientras que se cree que la división dorsolateral del estriado dorsal está particularmente implicada en la mediación de las formas de procedimiento / implícito de aprendizaje y memoria.

En una tarea de miedo condicionado se demostró que la administración de CORT pre-entrenamiento facilita la memoria del miedo aprendido. Cuando los niveles de CORT en plasma se elevaron en el núcleo central de la amígdala ocurrió una facilitación en la memoria, durante el entrenamiento. El mismo régimen de administración repetida de CORT (2.5mg/kg) 24 h después del condicionamiento de miedo no tuvo ningún efecto sobre la retención. Estos datos sugieren que la elevación en plasma de corticosterona y la hormona liberadora de corticotropina en la amígdala mejoran los procesos de aprendizaje asociativo para aumentar la retención del miedo, en una prueba de miedo condicionado (Thompson, Erickson, Schulkin & Rosen, 2003).

### **2.2.2 Memoria emocional**

Los recuerdos de los acontecimientos que evocan emociones fuertes, sobre todo el miedo, persisten porque la emoción aumenta la retención de la memoria de eventos. El hipocampo es crucial en el procesamiento de la memoria declarativa y espacial a largo plazo, mientras que la amígdala impulsa el procesamiento de las emociones y la formación de la memoria emocional. De todas las estructuras subcorticales, la amígdala es la que se ha relacionado de un modo más consistente con la emoción, tanto en animales como en humanos (LeDoux, 1993). La identificación de la amígdala como una región relacionada con la emoción se inicia a partir de los trabajos, ya clásicos, realizados en monos. Estos estudios mostraron que tras la extirpación bilateral del lóbulo temporal anterior en estos animales provocaba reacciones de ira, miedo, mansedumbre, hiperporalidad, cambios en los hábitos alimenticios e hipersexualidad. Fue algunos años más tarde cuando Weiskrantz (1956) atribuyó dichos cambios a la lesión de la amígdala. Funcionalmente, la amígdala está considerada como una estructura esencial para el procesamiento emocional de las señales sensoriales, ya que recibe proyecciones de todas las áreas de asociación sensorial. Por lo que la amígdala se sitúa como la estructura responsable para la formación de asociaciones entre los estímulos y el refuerzo o el castigo, además de las proyecciones corticales procedentes de las distintas áreas de asociación sensorial, la amígdala también recibe aferencias talámicas (LeDoux, 1987). Mediante las conexiones córtico-amigdalinas

se dota a la información compleja, elaborada en corteza, del componente emocional. El orden temporal en el que tiene lugar la activación de cada una de estas proyecciones es diferente, sugiriéndose que puesto que la vía tálamo-amigdalina es más corta y se activa antes que la tálamo-cortical, las características estímulares más simples activarían previamente los circuitos emocionales amigdalinos, preparando a esta estructura para recibir la información más compleja y elaborada procedente de la corteza y, entonces, dotarla de su componente emocional (Sánchez, Martínez & Román, 2004). Ya sea o no controversial el evento, la emoción aumenta la retención de la memoria. Algunos autores han encontrado que la emoción acelera la codificación de la memoria episódica al utilizar fotografías con una carga afectiva (Bradley, Greenwald, Petry & Lang, 1992). Sin embargo, otros especulan que la emoción, simplemente aumenta la sensación subjetiva de recordar, y que el aumento de los índices subjetivos de viveza, recuerdo, y la creencia en la exactitud no indica específicamente memoria (Sharot, Delgado & Phelps, 2004). Experimentos en los que se utilizan fotografías permiten un buen control de los factores de confusión como la codificación y la retirada de los estímulos y permite el acoplamiento de eventos que conllevan emoción rígida, pero no permiten la evaluación de los efectos de la emoción solo en codificación de la memoria. Esto se debe tanto a los efectos agudos de emoción en el reconocimiento de memoria como a los efectos de demora de emoción en la codificación de la memoria, puede ser expresado durante la memoria de reconocimiento a través del proceso de consolidación de la memoria. La memoria emocional puede tener un fondo neural independiente; la codificación, reconocimiento y procesos de consolidación involucrados en la memoria emocional pueden diferir de los involucrados en la memoria episódica. Se ha encontrado que pacientes amnésicos con daño en el hipocampo unilateral pueden lograr un aprendizaje basado en la emoción compleja, a pesar de su incapacidad para codificar y recuperar la memoria episódica (Maratos, Dolan, Morris, Henson & Rugg, 2001). Sin embargo, pacientes amnésicos con lesiones severas y bilaterales del hipocampo son incapaces de tener un aprendizaje basado en la emoción y la memoria episódica. Los diferentes tipos de procesos de memoria se pueden utilizar en la formación de la memoria episódica emocional (Kuriyama, Soshi, Fujii, & Kim, 2010). Al revisar la amplia influencia que la emoción puede tener en la recuperación de la memoria, es importante ser claro sobre las definiciones de la emoción y las variedades de la memoria que pueden ser influenciados

por la emoción. Las emociones, son de corta duración a las reacciones cognoscitivas y somáticas (Buchanan, 2007).

El potencial para alterar los recuerdos emocionales durante o inmediatamente después de la recuperación se ha explorado ampliamente en modelos animales. Sin embargo, la alteración de la memoria emocional en humanos post recuperación, no ha sido concluyentemente demostrada. La investigación de la consolidación se contradice sobre si la terapia electroconvulsiva produce o no amnesia (Squire, Slater & Chace, 1976). Algunas investigaciones sugieren que la huella de la memoria para una tarea motora puede ser deteriorada a través de la interrupción de la consolidación. La memoria de una secuencia motora es muy distinta de la memoria declarativa emocional, por lo que no es claro en qué medida la consolidación afecta la memoria declarativa en humanos, en situaciones emocionales. Las similitudes en los mecanismos cerebrales que actúan bajo el aprendizaje de situaciones emocionales en roedores y humanos, como el condicionamiento por miedo, extinción, y aprendizaje por recompensa, sugieren que el inestable estado que se piensa, afecta los paradigmas de consolidación en animales, también podría ser manipulable durante la recuperación de memoria en humanos (Buchanan, 2007).

## **Memoria declarativa**

Es importante mencionar a partir del análisis global del síndrome amnésico diferentes tipos de memoria. La primera es la que se conserva, mientras que la segunda se afecta en forma importante. No hay acuerdo general sobre la definición de estos dos tipos de recuerdos. Dependiendo de los autores, el Tipo I (la que se preserva) es la memoria semántica, de referencia o la memoria de procedimiento y el Tipo II (la que se deteriora) es el de la memoria episódica, de trabajo o declarativa. La memoria de un evento único sería mucho más vulnerable que la basada en la memoria de repetición de algunas condiciones, tales como la asociación de estímulos o respuestas a un reforzador (Ennaceur & Delacour, 1988). El lóbulo temporal medial (hipocampo más el entorrinal, perirrinal, y la corteza del hipocampo) es esencial para el reconocimiento de la experiencia pasada. Se cree que la capacidad de reconocimiento depende de dos procesos distintos, que son la recolección y la

familiaridad (Mandler, 1980). El recuerdo implica recordar detalles específicos sobre el episodio en el que se encuentra un elemento. La familiaridad implica el hecho de saber que un elemento se presentó, incluso cuando la información adicional no puede ser recuperada por el episodio de aprendizaje en sí. Esta distinción ha sido prominente en las discusiones acerca de la memoria, particularmente en relación con su posible base anatómica. Una propuesta es que el recuerdo depende del hipocampo y que la familiaridad depende la corteza medial del lóbulo temporal (Brown & Aggleton, 2001). Alternativamente, se ha sugerido que el hipocampo es importante para la recolección y la corteza es importante para la familiaridad y la distinción entre estos dos procesos no ilumina las diferencias funcionales entre el hipocampo y al lado la corteza (Jeneson, Kirwan, Hopkins, Wixted & Squire, 2010).

### **2.2.3 Laberinto elevado en T (LET)**

El Laberinto elevado en T se ha utilizado para evaluar ansiedad y memoria en roedores. Este modelo fue derivado del laberinto elevado en cruz (Pellow, Chopin, File & Briley, 1985) y consta de tres brazos elevados del suelo. Uno de estos brazos está rodeado por paredes laterales y pilares perpendiculares a los dos brazos abiertos opuestos. En donde el brazo cerrado representa un espacio de “seguridad” mientras que los dos brazos abiertos se consideran estímulo estresante, del cual los sujetos escapan o evitan. Estudios reportan que la evitación inhibitoria es una respuesta de ansiedad generalizada y la conducta de escape es un desorden de pánico. Por otro lado los ensayos de evitación y escape tienen efectos diferentes en HPA, debido a que actúan sobre diferentes circuitos (Graeff & Zangrossi, 2010). Cuando la rata es colocada al final del brazo cerrado no ve los brazos abiertos hasta que asoma la cabeza fuera de los muros del brazo cerrado, dado que los roedores presentan tigmotaxia (tendencia a estar cerca de paredes). Es en el brazo abierto, donde no hay respuesta es el brazo resulta una experiencia aversiva a los roedores (Valquiria, Cabrera, Morgan de Aguiar, Barbosa & Zangrossi, 2010).

Si se coloca a los sujetos varias veces dentro de los brazos cerrados al explorar el laberinto, el animal aprende a evitar el brazo abierto manteniéndose en los brazos (evitación inhibitoria). Se ha demostrado que los animales conservan esta respuesta de evitación

inhibitoria incluso cuando se analizaron 120 días después de la sesión de entrenamiento (Sanson & Carobrez, 1999).

Los distintos modelos de ansiedad utilizados con animales, se han clasificado generalmente de acuerdo a si producen respuestas condicionadas o incondicionadas. Estos procedimientos o modelos son útiles en la evaluación de medicamentos ansiolíticos, ayudando a identificar la validez y efectividad de estos. Un enfoque para el estudio del miedo / ansiedad en ratas es la adaptación de la tarea del laberinto elevado existente, llamado laberinto elevado en T. Basado en la idea de que las ratas tienen miedo innato a los espacios abiertos, la respuesta de evitación inhibitoria se infiere a partir del registro del tiempo que permanece la rata en el brazo cerrado; la memoria se mide al someter de nuevo a la rata a la prueba. El laberinto elevado en T es un aparato diseñado para evaluar el miedo, ansiedad y la memoria sin la variabilidad de los efectos de los medicamentos, por lo que es adecuado como un modelo para medir ansiedad en animales. Las características crónicas y de los rasgos que dependen de los trastornos clínicos de ansiedad sugieren que un modelo animal ideal en el cumplimiento de los criterios de validez de constructo, deben incluir un estímulo emocional aversivo y como consecuencia, una respuesta emocional aprendida, activo o en tipo inhibitorio (pasivo). La evitación activa o pasiva se encuentran a menudo en la ansiedad clínica, y el uso de modelos animales, el análisis de la congelación, la conducta motora (evitación pasiva o activa), y / o la evaluación de riesgos son predictivos de las respuestas emocionales (Sanson & Carobrez, 1999).

### **2.3 Neurobiología de la memoria**

Se ha demostrado la participación de diferentes sistemas neuroquímicos en la memoria. Una forma de estudiar este aspecto es por medio de la administración de fármacos agonistas o antagonistas de dichos sistemas. Se han realizado diferentes estudios sobre la memoria, el análisis de la acción de algunos agentes farmacológicos pueden aumentar o disminuir el proceso de retención, los estudios con drogas se hacen con la finalidad de conocer los

efectos de las drogas en la memoria y conducta de los sujetos, así como sus diferentes repercusiones neurológicas.

Traubott (1973) al estudiar la acción de diferentes agentes farmacológicos sobre la memoria, observó dependencia de su acción sobre el sistema activador reticular, es posible modificar el estado de la memoria a corto o largo plazo; es decir, cierto agente farmacológico no presenta una acción única sobre la memoria, sino que puede incidir sobre diferentes aspectos o tipos de memoria de manera diferencial. Es posible aun observar un aumento en la memoria a corto plazo y ver un deterioro en la posibilidad de evocación a largo plazo. Consecuentemente, existen fundamentos para considerar que tales tipos de memoria se encuentran mediados por la acción de diferentes sistemas activadores; la memoria a largo plazo, dependería de la actividad tónica ascendente por parte de la formación reticular del tallo cerebral; el aumento de la actividad ascendente por parte del hipotálamo anterior, mejoraría el recuerdo a largo plazo. Por otro lado, la memoria a corto plazo estaría mediada por la activación por parte del tálamo. Existen diferentes sistemas activadores, que bajo la acción de diferentes agentes farmacológicos se activan de manera diferencial, y son responsables de distintos aspectos de la memoria.

Diferentes drogas en distintas situaciones experimentales han sido utilizadas con el fin de facilitar o para bloquear el aprendizaje. Naturalmente, la aplicación de determinado compuesto farmacológico puede presentar un efecto amplio sobre el comportamiento, por lo que el primer problema metodológico que surge es distinguir sus efectos netos sobre el aprendizaje y la memoria de sus posibles consecuencias sobre los procesos sensoriales, el estado emocional, el nivel de activación y motivación y la actividad motriz.

Es importante tener en cuenta la existencia de diferentes mecanismos fisiológicos para la memoria a corto y a largo plazo, se esperaría que sus efectos pudieran ser diferentes y en casos extremos opuestos, sin embargo sobre dichos tipos de memoria, la mayoría de los estudios hacen referencia al efecto de las drogas sobre la memoria a corto plazo. La memoria de corto plazo es sensible a la administración de drogas porque aún no se ha consolidado, cuando se consolida y pasa a ser memoria de largo plazo es porque ya hay cambios morfológicos y anatómicos (Brioni, Nagahara & McGaugh, 1989).

Ardila (1979), menciona que con frecuencia la administración de fármacos produce efectos secundarios sobre el comportamiento (efectos inespecíficos) que dificultan la interpretación de los resultados. Puede inducir un aprendizaje situacional (o dependiente del estado) según el cual la evocación es posible o al menos superior cuando existe un estado funcional similar al existente durante el entrenamiento, es decir cuando se aplica la droga de nuevo que utilizada en el entrenamiento, por lo que la decisión del momento de administrar la droga depende de la fase que se quiera estudiar, adquisición o registro, el hacerlo después del entrenamiento y no antes del entrenamiento se basa en que la droga afectará el proceso de consolidación que sigue al entrenamiento y finalmente se debe considerar el efecto posible de premio o castigo que pueda tener la aplicación de drogas.

(Ardila, 1979).



### 3. ESTRÉS

En la actualidad se conoce que el estrés es un potente modulador de la función cognoscitiva en general, y esencialmente en los procesos de memoria y aprendizaje, con frecuencia los efectos del estrés son considerados perjudiciales para la función cognitiva. Sin embargo resulta complejo delimitar la naturaleza de las interacciones entre el estrés y la función de la memoria y su resultado. Es equivocado asegurar que el estrés tiene siempre un efecto negativo en la memoria y en el comportamiento, pues existen casos en los que la función neural y la cognoscitiva se ven facilitados por el estrés o incluso no se ven afectados (Kloet, Oitzl & Jöels, 1999). Diferentes autores tienen puntos de vista esclarecedores y aclaran la confusión sobre el impacto que tiene el estrés en la memoria. Por ejemplo, la variabilidad de los efectos del estrés en la memoria puede ser explicada por la "intensidad" del estresor, o si éste afecta sus características físicas o reacciones hormonales (Sandi & Pinelo, 2007). La visión más general es que los niveles de estrés o de las hormonas de estrés – inducen un efecto de tipo U invertida en el aprendizaje, memoria, y plasticidad aunque los efectos lineales también fueron propuestos (Jöels, Pu, Wiegert, Oitzl, & Krugers, 2006). Un segundo factor importante que ha sido enfatizado es la “duración” del estrés, con distintos efectos frecuentemente inducidos por estrés único contra repetitivo (o crónico), o activación de hormonas de estrés, tanto en el nivel cognitivo como en la evaluación de la función y estructura cerebral (Sandi & Pinelo, 2007). Un tercer factor que ha sido particularmente destacado es la relevancia del contexto y la fase de la memoria en la que afecta el estrés. Roozendaal (2002), ha propuesto efectos opuestos para el estrés y activación de CORT durante las fases de consolidación (generalmente facilitando la memoria) y recuperación (generalmente impidiendo) la información. Otro punto son los factores psicológicos, como el control del estresor y predictibilidad que son mediadores, clave del impacto psicofisiológico del estrés. La evidencia convergente indica que experimentar el estrés incontrolable (al contrario de uno controlable) tiene efectos perjudiciales en el proceso de nueva información. Un quinto factor que parece contar para el resultado de estrés en las funciones de memoria, es la importancia de tomar en cuenta la existencia de diferencias individuales entre sujetos cuando se trata de dar sentido a la literatura de estrés y memoria, con el género actuando como un muy importante modulador de dichas interacciones. Finalmente, un sexto factor que ha sido identificado absolutamente relevante para entender cómo el estrés afecta la cognición es la relevancia del contexto en el cual el estrés es

experimentado, es decir si por si solo el contexto en el que es realizado el experimento causa estrés en el animal, aquí podemos tomar en cuenta el modelo que se utiliza, la intensidad de la luz, temperatura, incluso en algunos casos los colores o textura del lugar (Sandi & Pinelo, 2007).

### **3.1 Corticosterona**

Los glucocorticoides son un tipo de hormonas sintetizadas en la corteza adrenal, se unen a los receptores mineralocorticoides y a los receptores a glucocorticoides. Se sintetizan en la corteza adrenal, su nombre proviene del papel que tiene en la regulación del metabolismo de glucosa, su síntesis en la corteza adrenal y su estructura esteroide (ver figura 1). Los glucocorticoides en el organismo actúan durante la respuesta al estrés produciendo algunas respuestas como alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, conservación del equilibrio de líquidos y electrolitos, preservación de la función normal de los sistemas cardiovasculares e inmunitario, riñones, musculo estriado y en los sistemas endocrino y nervioso (Goulding & Flower 2001).

Se presenta una respuesta de estrés cuando el sujeto se encuentra ante alguna amenaza real o potencial en el ambiente (estresor), esta respuesta es reconocida por regiones específicas del cerebro generando una respuesta a determinado evento, lo cual provoca la liberación de moléculas conocidas como mediadores de estrés, entre ellos se encuentran los glucocorticoides, que producen cambios en el comportamiento y pueden modificar comportamientos futuros, con el fin de permitir la supervivencia (Joëls & Baram, 2009).

Existe evidencia que muestra que el uso de drogas como los glucocorticoides puede ocasionar déficits mentales y cognitivos como psicosis esteroidea. Dichos desórdenes mentales sugieren que estas sustancias pueden entrar al cerebro y afectar la conducta (Clark, Bauer & Cobb, 1952).

Se ha encontrado que el cerebro de la rata es capaz de reconocer corticoesteroides y que los glucocorticoides pueden influir en la memoria (Kuhlmann, Piel & Wolf, 2005).

Los glucocorticoides afectan diferencialmente la memoria, en función de si la información posee un contenido emocional o es neutral, dicha relación es dependiente de la intensidad que tenga el evento (Mustaca, Rueti & Bentosela, 2008).

Los glucocorticoides (GC) modulan la consolidación de la información que se produce durante una tarea de aprendizaje. Gold y Van Buskirk (1975) fueron los primeros en reportar que la administración post entrenamiento de adrenalina aumenta la memoria de un aprendizaje aversivo en ratas, cuando la prueba de retención se realizó 24 horas después.

Existen varios factores que influyen en el efecto de los GC sobre la memoria, tales como el contenido emocional de la tarea, la intensidad del evento aversivo, la dosis utilizada, y el momento en que los GC se administran. Uno de los factores de mayor importancia para la memoria es la duración del incremento en los niveles plasmáticos de GC. El efecto de estas hormonas es diferente si su aumento es transitorio, o si por el contrario se produce una elevación de mayor duración de los GC (Roozendaal, 2000).

Generalmente, los trabajos diseñados para el estudio de los procesos de memoria utilizan paradigmas que consisten en una primera fase de adquisición del aprendizaje y una segunda fase de prueba en donde se evalúa la consolidación y la evocación de la información adquirida previamente. La administración de drogas, en este caso de CORT, se produce en distintos momentos del entrenamiento o de la prueba, de acuerdo al proceso de memoria que se desee estudiar.

Okuda, Roozendaal, y McGaugh (2004), estudiaron el efecto de los GC sobre la consolidación y la evocación de una tarea de memoria de reconocimiento de objetos. Los autores estudiaron el efecto de la administración sistémica de CORT post-entrenamiento, variando el contenido emocional de la tarea y se observó facilitación en la consolidación de la memoria. La curva dosis-respuesta de la administración de esta hormona presenta la forma de una *U*-invertida, es decir, el efecto modulador sobre la memoria no está presente cuando se utilizan dosis demasiado bajas o muy elevadas. Por ejemplo, tanto la dosis de CORT de 1 mg/kg (Hui et al., 2004), como la de 5 mg/kg (Beylin & Shors, 2003) no produjeron efectos sobre la memoria en una tarea en la que los animales fueron entrenados

durante tres ensayos en un condicionamiento del miedo, en el que un tono se asoció a la presentación de una descarga eléctrica. Sin embargo, si se administraba la hormona inmediatamente después del entrenamiento (5 mg/kg), se observaba un aumento del condicionamiento clásico de parpadeo al evaluar a los animales luego de 30 minutos; mientras que la administración de la misma dosis de CORT (5 mg/kg) post entrenamiento produjo una facilitación del condicionamiento contextual del miedo utilizando descargas eléctricas de baja intensidad (0.2 mA) (Cordero & Sandi, 1998 citado en Mustaca, Ruetti & Bentosela, 2008).

La CORT se puede administrar en distintos momentos de la tarea. Cuando se administra inmediatamente después del entrenamiento (post-entrenamiento) los GC facilitan la consolidación de la información (Mustaca et al., 2008).

La mayoría de los trabajos se han centrado en estudiar el efecto de la administración post entrenamiento de los GC, donde se afecta la consolidación de la información. Además, la prueba de evocación se realiza con un intervalo de tiempo que asegura que la droga ya no tiene efectos sobre la ejecución, teniendo en cuenta que la vida media de la CORT (5 mg/kg), medida en plasma, es aproximadamente 25 minutos (Sainio, Lehtola & Roininen, 1988).

Existen estudios en los que se ha administrado corticosterona antes del entrenamiento, por ejemplo en el de Sandi & Rose (1994) se entrenaron a los animales en un procedimiento de evitación pasiva y se encontró que evocaban correctamente la información nueve horas después, sin embargo a las 24 horas después del entrenamiento no ocurría, se encontró que la CORT antes del entrenamiento facilita la memoria y la retención de aprendizaje de evitación cuando los animales fueron evaluados a las 24 horas (Mustaca et al., 2008).

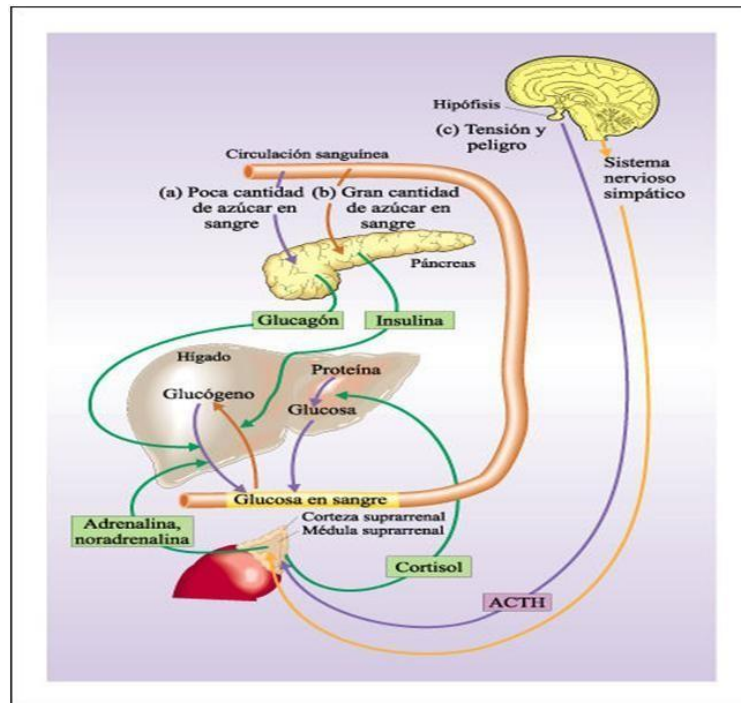


Figura1: Esquema de la acción de glucocorticoides (Springer, 1982)

## 4. ESTRÉS Y MEMORIA

La memoria se puede ver afectada cuando un individuo se encuentra ante una situación de estrés. El estrés induce una variedad de cambios neuroendocrinos, metabólicos y conductuales, se define como un evento traumático que causa intenso miedo, vulnerabilidad (desamparo) o ambos en un individuo. Ante una situación de estrés, el organismo tiene una serie de reacciones fisiológicas que suponen la activación del eje hipófisis-pituitario-adrenal (eje HPA), y del sistema nervioso vegetativo. El sistema inmune es inhibido por el estrés (Pacáck & Palkovits, 2001), éste término se ha utilizado para describir el rango de estímulos percibidos o condiciones que perturban la homeostasis (Cazacoff, 2010) y se libera la hormona corticotropina (CRH) desde el hipotálamo. La CRH estimula en la hipófisis la liberación y secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la cual estimula la secreción de glucocorticoides en la médula adrenal (cortisol en humanos y corticosterona en roedores) (Hajos, Robinson, Yu, Fith, Walker & Merchant, 2003). Los receptores a mineralocorticoides (MRs) tienen una alta afinidad para la corticosterona (CORT) y aldosterona y pueden estar saturados bajo condiciones de descanso (Armario, Escorihuela & Nadal, 2008). En una considerable cantidad de investigaciones se ha demostrado que la exposición al estrés tiene efectos complejos sobre la cognición, estos efectos específicos del estrés son dependientes de muchos factores, entre ellos la tarea cognoscitiva empleada, el tipo específico del factor estresante, el tiempo específico del factor estresante, tiempo en el cual el factor de estrés es experimentado, la naturaleza de la tarea y las características del sujeto experimental como son sexo y edad.

Se han utilizado modelos animales para estudiar las respuestas y consecuencias fisiológicas y conductuales ante el estrés. La administración exógena de los glucocorticoides inmediatamente después del entrenamiento, facilita la memoria de eventos (Rooszendaal & McGaugh, 2002). Este efecto depende de la intensidad del evento aversivo que se utilice en la situación de entrenamiento, pues la variabilidad de estos factores puede deteriorar o mejorar el aprendizaje y la memoria en humanos y roedores. A corto plazo el estrés provoca cambios fisiológicos en el cuerpo y en el cerebro que facilitan al organismo superar periodos de comportamiento. Los factores del estrés experimentado antes de la prueba pueden reflejarse con alteraciones en el aprendizaje, mientras que los factores de

estrés experimentado después del aprendizaje, solo se pueden medir en la fase de recuperación (Czakoff, Johnson & Howland, 2010)

Uno de los métodos más utilizados en investigaciones es la restricción de movimiento, que es regularmente usada para provocar estrés en animales, debido a que es un método sencillo, sin dolor y sin duración determinada, consiste en la inmovilización de los sujetos experimentales. Los animales pueden ser restringidos, manualmente o en un retenedor de plástico (Brown & Aggleton, 2001).

La restricción y la inmovilización constituyen operaciones físicas, una de las principales razones por las que se utiliza el procedimiento experimental de restricción es debido a que es de bajo costo y rara vez implica algún daño corporal al sujeto, una vez que el período de restricción ha finalizado. Lo que reafirma que el efecto a largo plazo del estrés observado es debido al factor estresante que se aplicó, no a las consecuencias físicas de una lesión irreversible o crónica.

En nuestra sociedad encontramos presente el estrés psicológico, por lo que la moderación y la inmovilización pueden ser un ejemplo viable y preciso, estos métodos pueden ser modelos imperfectos del contexto ecológico que normalmente se experimenta.

Existen reportes de investigación empleando el modelo de la restricción, en donde muestran diferentes resultados dependiendo de la exposición a restricción por diferentes intervalos de tiempo, ya sea agudo o crónico. Por ejemplo, en la exposición a restricción de una sola sesión de 5 min se encuentra un breve aumento en la tasa de respuesta en una tarea de reconocimiento de objetos (Jackson & Moghaddam, 2006). Otros utilizan exposiciones crónicas que duran hasta tres semanas, lo cual tienen diferentes consecuencias en las repuestas de exploración en el laberinto, que depende de la intensidad del estresor y altera la motivación, cuando la restricción de 6 hr/21d se combina con la restricción de alimentos, las ratas muestran una disminución en la motivación para el premio de comida pero siguen mostrando la motivación para explorar el laberinto; por otra parte, mientras el estrés crónico puede afectar a algunos aspectos de la motivación, la habilidad motora sigue siendo funcional (McLaughlin, Gomez, Baran, & Conrad, 2007).

En algunos casos, la restricción y la inmovilización no producen estrés. Además, la respuesta de estrés no necesariamente aumenta con la aplicación continua de factores estresantes, debido a que se puede llegar a un punto de habituación en el que el animal deje de responder al estrés. Esto puede ser debido a la intensidad insuficiente o la duración de la restricción (Buynitsky & Mostofsky, 2009). Por lo mismo, es importante resaltar la importancia de la intensidad y duración de la restricción; la primera se refiere a la magnitud del estímulo, el grado de inmovilización o restricción al que el roedor se somete y la variación en los tipos de intensidad de restricción empleada puede sugerir un cambio en el nivel del estrés psicológico de las experiencias de roedores. Otra diferencia en la intensidad se puede observar al comparar los factores físicos de estrés que están en la naturaleza, mientras que la duración hace referencia al tiempo al que se expone el sujeto durante cada sesión. Es importante tener en cuenta que el aumento de la duración de la restricción no implica necesariamente un aumento en la experiencia de estrés. El tiempo de la restricción puede variar de acuerdo a los criterios que tome en cuenta el investigador que puede ser de 5 min donde es tiempo suficiente para observar las interacciones de los roedores, en otras ocasiones a las 6 h de puede observar un cambio en el estado metabólico normal en roedores (Buynitsky & Mostofsky, 2009).

Se ha encontrado que la restricción crónica afecta la memoria espacial en ratas macho (Cazacoff et al., 2010). Se ha demostrado que el estrés crónico por inmovilización en ratas expuestas al paradigma de restricción 6 hr/21 d tiene un déficit de memoria espacial consistente. Al igual que los factores de estrés que influyen en el aprendizaje, la exposición en particular a los factores de estrés intenso tales como los depredadores o una combinación de restricción inmediatamente deterioran la recuperación de la memoria. El estrés agudo inducido por la exposición de estrés antes de la prueba de memoria de reconocimiento de objetos se ve interrumpido en intervalos de 3 h entre la muestra y los ensayos de prueba, pero no en 5 min de demora (Cazacoff et al., 2010).





## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se realizó una investigación para evaluar y conocer el efecto que tiene la elevación de corticosterona tanto de manera inducida (endógena) por restricción de movimiento 15 min, como administrada (exógena) 5mg/kg, en ratas sometidas a una prueba de laberinto elevado en T (LET), post-entrenamiento. Debido a que se ha reportado que las concentraciones de CORT difieren en función de variaciones del procedimiento en el LET (evitación y escape vs. evitación) en dos grupos adicionales se midieron las concentraciones de corticosterona (evitación con o sin escape) (Graeff, Ferreira-Netto, & Zangrossi, 1998).

## **6. OBJETIVO**

Experimento 1: Evaluar el efecto de la administración de 5mg/kg de corticosterona e inducción de estrés provocado por 15 min de restricción sobre la consolidación de la memoria y la concentración en plasma.

Experimento 2: Evaluar la liberación de corticosterona en plasma en los ensayos que componen el procedimiento de LET

## **7. MÉTODO**

### **7.1 Sujetos:**

Se utilizaron 40 ratas macho de la cepa Wistar (250-300g) proporcionadas por el bioterio de la FES Iztacala-UNAM, alojadas en jaulas de acrílico en grupos de cuatro, con comida y agua *ad libitum*, con ciclo de luz-oscuridad natural. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a diversos procedimientos experimentales.

## 7.2 Materiales:

Corticosterona: (Sigma Chemical Co) fue disuelta en etanol (0.6 ml) y se le adicionó solución salina (2.4 ml), se empleó una dosis de 1.5 mg.

Medición de Corticosterona (Sigma Chemical Co): 150  $\mu$ L diluidos en 150 del amortiguador del kit.

Kit de Corticosterona: (Assay designs, simplify your science, correlate-EIA Corticosterone. Enzyme Immunoassay kit, catalog No. 900-097, 96 Well kit).

## 7.3 Aparatos:

Restricción: Cilindros de acrílico de 24cm de diámetro y 21cm de largo, con agujeros para permitir la ventilación y que son ajustables al tamaño de los sujetos, que no permiten el movimiento, presentados en la Figura 2.

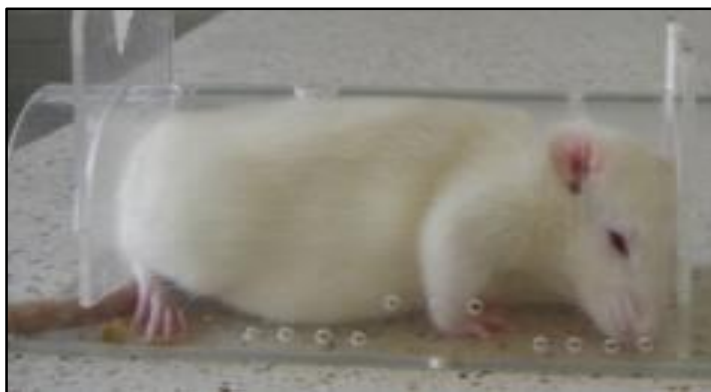


Figura 2: Restricción: Cilindros de acrílico (Tomada de: Laboratorio de psicofarmacología)

Laberinto elevado en T (LET): De PVC que consta de tres brazos, dos abiertos perpendiculares a uno cerrado con una longitud de 50 cm y el cerrado formado por dos paredes de 40cm de alto, elevado a 50cm del suelo (Cruz-Morales, García-Saldívar, González-López, Castillo-Roberto, Monroy & Domínguez 2008; Graeff et al., 1998).

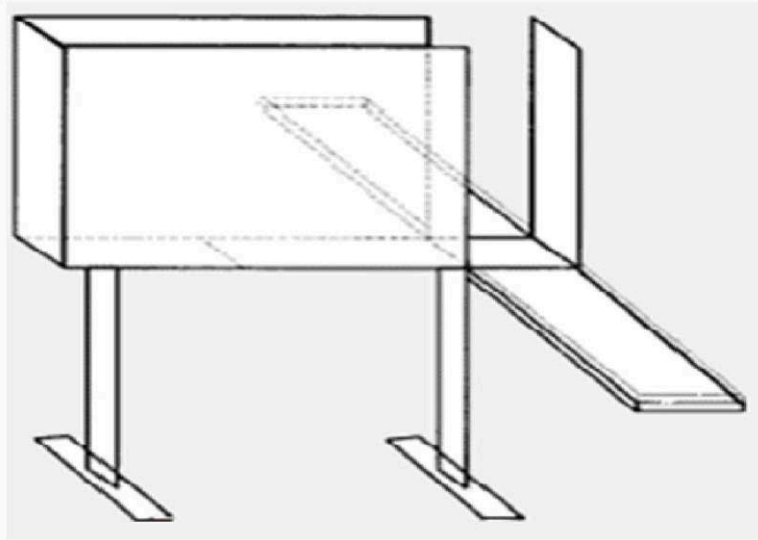


Figura 3: Laberinto elevado en T (Viana, 1994).

## 7.4 Procedimiento:

### Experimento 1:

Los sujetos se asignaron aleatoriamente a tres grupos independientes ( $n=8$ ) y se sometieron a los siguientes tratamientos: un grupo expuesto a restricción (R15), grupo con administración de 5 mg/kg corticosterona (CORT), y un grupo control al que se le administró un vehículo de etanol (V). La corticosterona se disolvió en 0.6 ml de etanol (*ver Tabla 1. Grupos y tratamientos*).

LET: El procedimiento en la prueba del LET consta de dos sesiones, una de entrenamiento y otra de prueba que se realiza al día siguiente.

Sesión de entrenamiento: Consiste de cuatro ensayos, el primero de ellos para la determinación de la línea base (LB) y dos ensayos de evitación (EV1, EV2) que consisten en introducir a la rata en el brazo cerrado y se mide la latencia para salir a los brazos abiertos (latencia de evitación o adquisición), posteriormente se realiza un ensayo de escape 1 (E1) en el que se coloca a la rata en un brazo abierto y se mide la latencia para regresar al brazo cerrado (latencia de escape), se deja un tiempo de 30 s entre ensayos.

Sesión de prueba: A las 24 hr se realiza un ensayo de evitación 3 (EV3) donde se mide la latencia de retención y otro ensayo de escape 2 (E2), siguiendo el mismo procedimiento que en el entrenamiento.

### Experimento 2

Posteriormente se realizó un segundo experimento con el objetivo de evaluar la liberación de corticosterona en plasma en los ensayos que componen el procedimiento del laberinto levado en T, debido a que existen estudios que reportan que la evitación inhibitoria es una respuesta de ansiedad generalizada y la conducta de escape es un desorden de pánico. Más aún, se ha reportado que los ensayos de evitación y escape tienen efectos diferentes en HPA, debido a que actúan sobre diferentes circuitos (Graeff &

Zangrossi, 2010). Por lo anterior se realizaron tres grupos; uno control que se sometió a la prueba completa de LET con evitación y escape (LET) y dos grupos se sometieron al entrenamiento de evitación, sin recibir entrenamiento de escape, uno se sacrificó después del entrenamiento (ELET-Es) y otro después de la prueba (LET-Es) con la finalidad de evaluar la liberación de CORT en los ensayos que componen el procedimiento de LET. En donde el brazo cerrado representa un espacio de “seguridad” mientras que los dos brazos abiertos se consideran estímulo estresante, del cual los sujetos escapan o evitan.

Cuantificación hormonal: Inmediatamente después de la restricción de movimiento o de terminada la prueba conductual los animales fueron sacrificados por decapitación, y se obtuvo una muestra de sangre, se centrifugó a 3,000 rpm por 30 minutos para la cuantificación de corticosterona, el suero fue congelado hasta ser procesado. Para la cuantificación se utilizó un Kit de Elisa para corticosterona (Assay Designs, Catálogo No. 900-097 EV).

Tabla 1. Grupos y tratamientos

<b>GRUPO</b>	<b>TRATAMIENTO</b>
<b>Vehículo V</b>	<b>Vehículo (2.4 ml de salina + 0.6 ml de etanol)</b>
<b>E+CORT</b>	<b>Entrenamiento Administración CORT (5 mg/kg) 24 hr + Prueba</b>
<b>E+R15</b>	<b>Entrenamiento estrés por Restricción 15 min 24 hr / Prueba</b>
<b>ELET-ES</b>	<b>Entrenamiento sin escape</b>
<b>LET-ES</b>	<b>Entrenamiento sin escape 24/hr/ Prueba sin escape</b>
<b>LET</b>	<b>Entrenamiento y prueba de LET</b>

## **7.5 Análisis Estadístico**

Se hicieron análisis independientes para las medidas conductuales (latencias de adquisición, retención y escape) y para las concentraciones de corticosterona. Las latencias de evitación se analizaron con un ANOVA de medidas repetidas; las latencias de retención, escape y corticosterona se analizaron independientemente con un análisis de varianza de un solo factor (ANOVA), cuando existieron diferencias significativas se empleó la prueba post hoc Tukey.

## 8. RESULTADOS

### Experimento 1

Para este experimento se utilizó el grupo vehículo debido a que en la comparación previa con el grupo control no se encontraron diferencias significativas. Al comparar los grupos vehículo y los expuestos a restricción o a la administración de corticosterona, en las latencias de adquisición se detectaron efectos significativos para el factor ensayo, pero no por grupo ni en la interacción [ $F(4, 38)=1.6556, p=.18048$ ] (Fig. 4).

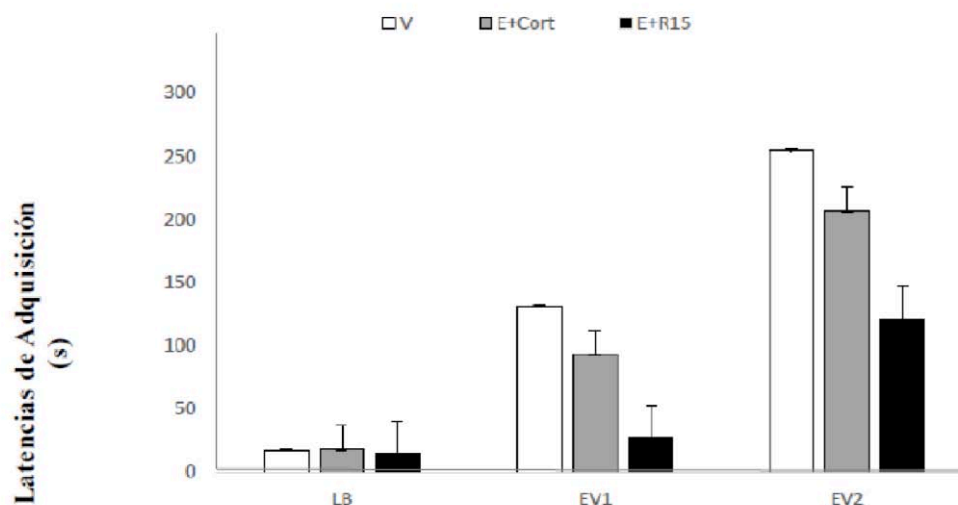


Figura. 4 Medias  $\pm$  EEM de las latencias de adquisición en los grupos expuestos a diferentes tratamientos después del entrenamiento: V= entrenamiento + vehículo; E+R15= entrenamiento + restricción; E+Cort= Entrenamiento + corticosterona

En las latencias de retención (Fig. 5) se detectaron diferencias significativas ( $F(2,19) = 4.0293$ ,  $p < 0.05$ ). El grupo de E+Cort mostró latencias bajas comparadas con las del grupo vehículo ( $p < 0.05$ ). Mientras que el grupo E+R15 no muestra diferencias significativas con el vehículo y tiene latencias mayores que el grupo E+Cort.

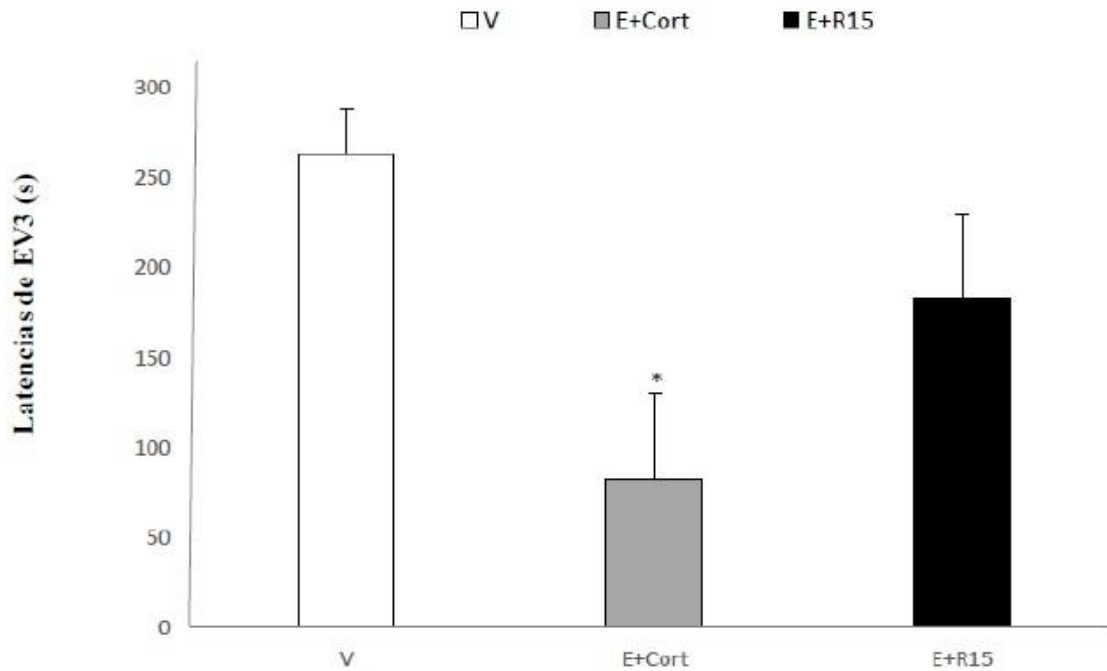


Figura. 5 Medias  $\pm$  EEM de las latencias de evitación 3 (s) de los grupos V= entrenamiento + vehículo; E+Cort= entrenamiento + corticosterona; E+R15= entrenamiento + restricción. \* $p < 0.05$ ). En donde el grupo (E+Cort) es diferente significativamente del grupo (V).



En las latencias de escape 1 de la fase de entrenamiento y escape 2 de la fase de prueba de los grupos V, E+Cort y E+R15 no se encontraron diferencias significativas como se muestra en la figura 6, ( $F_{(2, 19)}=.52122$ ,  $p=.60204$ ).

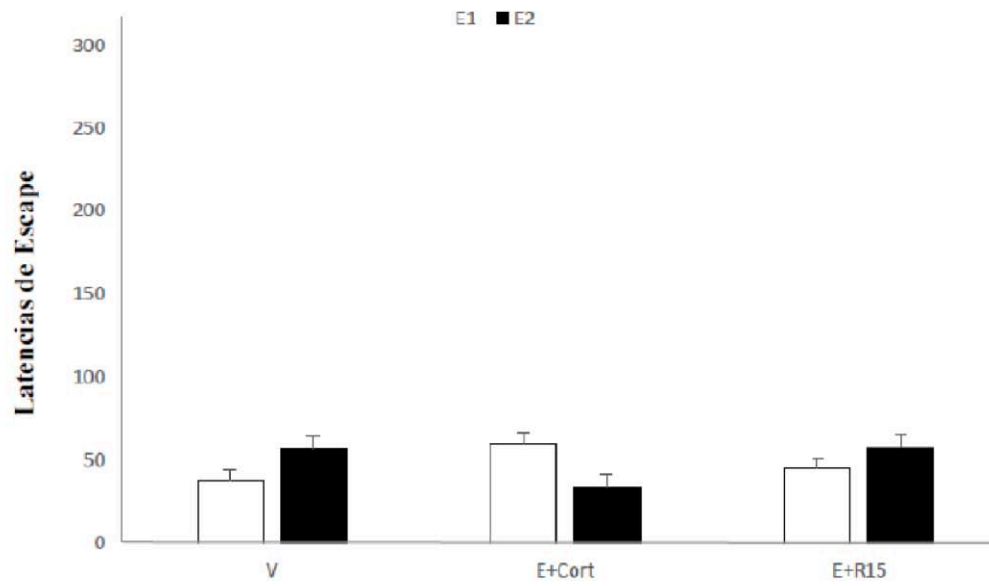


Figura. 6 Medias  $\pm$  EEM de las latencias de escape de los grupos V= entrenamiento + vehculo; E+Cort= entrenamiento + corticosterona; E+R15= entrenamiento + restricci3n.

En cuanto a la medición de corticosterona en plasma, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos V, E+Cort y E+R15, sin embargo se observa una mayor concentración de corticosterona en el grupo E+R15 (Fig. 7).

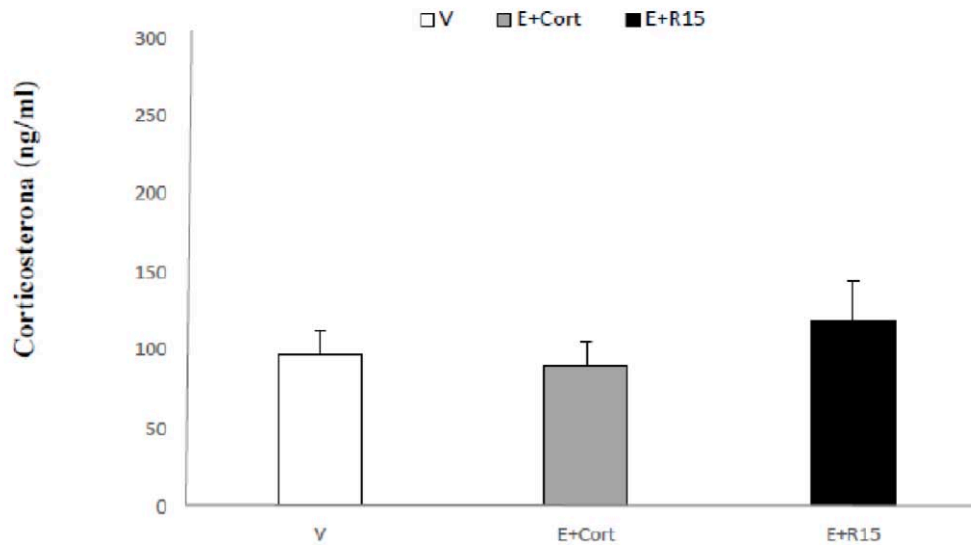


Figura 7. Medias  $\pm$  EEM de la concentración de corticosterona de los grupos V= entrenamiento + vehículo; E+Cort= entrenamiento + corticosterona; E+R15= entrenamiento + restricción.

## Experimento 2

En la fase de adquisición de los grupos entrenados sin escape se encontraron diferencias significativas en el factor ensayos ( $F_{(4,42)} = 0.79500$ ,  $p < 0.000$ ), las latencias fueron incrementando en cada ensayo, fueron mayores en EV2: no se detectaron diferencias significativas en el factor grupo ni en la interacción (Fig. 8).

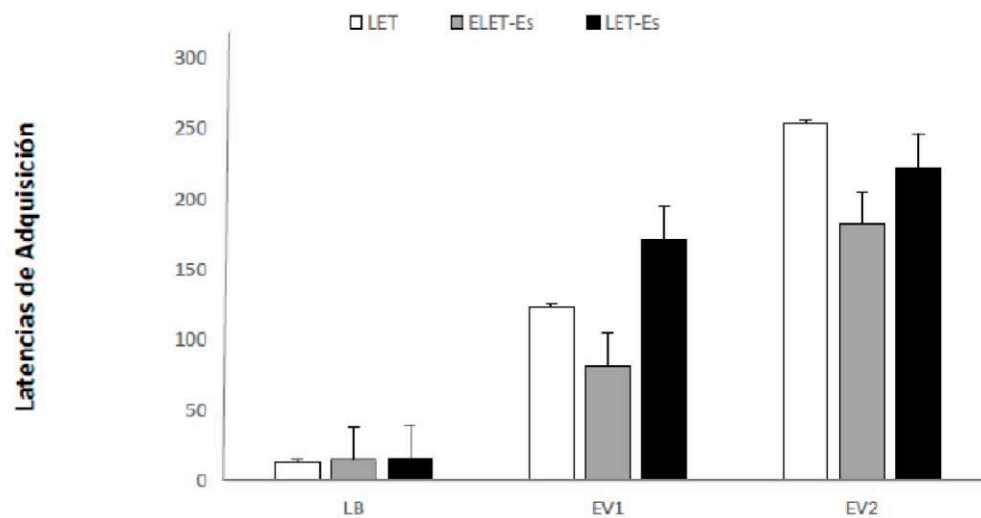


Figura. 8 Medias  $\pm$  EEM de las latencias de adquisición en los grupos expuestos a diferentes tratamientos LET = sometido al tratamiento completo de LET; LET-Es = entrenamiento y prueba sin escape; ELET = Expuesto al procedimiento de entrenamiento; ELET-Es = Expuestos al entrenamiento sin escape.

En la concentración de corticosterona encontraron diferencias significativas ( $F_{(2,17)} = 39.342$ , ( $p < 0.05$ ), el grupo que fue expuesto al entrenamiento del laberinto sin los ensayos de escape ELET-Es difirió del grupo control LET ( $p < 0.05$ ) como se muestra en la Figura 9.

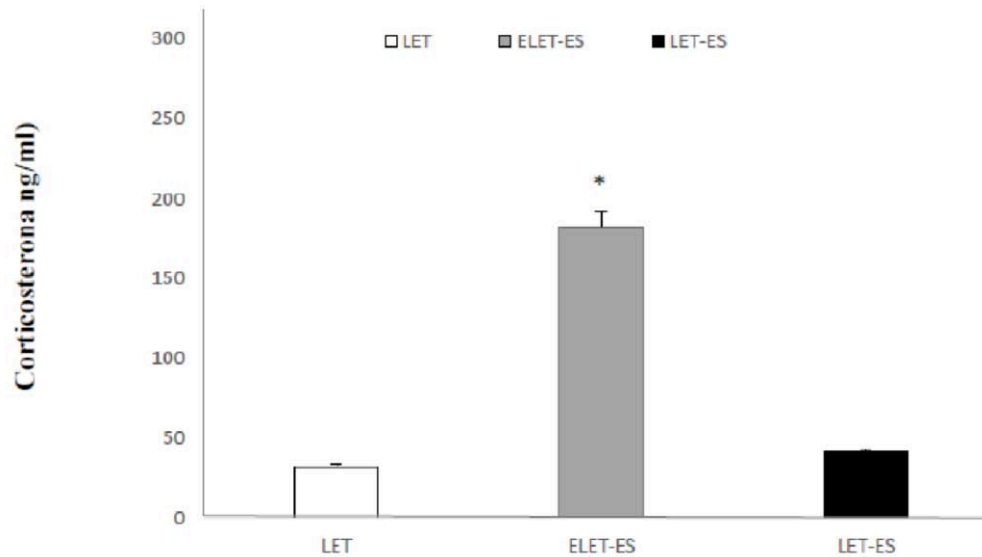


Figura 9. Medias ( $\pm$  SEM) de corticosterona en plasma. LET = sometido al tratamiento completo de LET; LET-Es=entrenamiento y prueba sin escape; ELET = Expuestos al entrenamiento de LET sin escape,  $p < 0.05$  vs LET.

En la Figura 10 se muestran las latencias de retención de los grupos LET y LET-Es, en donde no se encuentran diferencias significativas y se observa mayor la latencia de retención en el grupo LET.

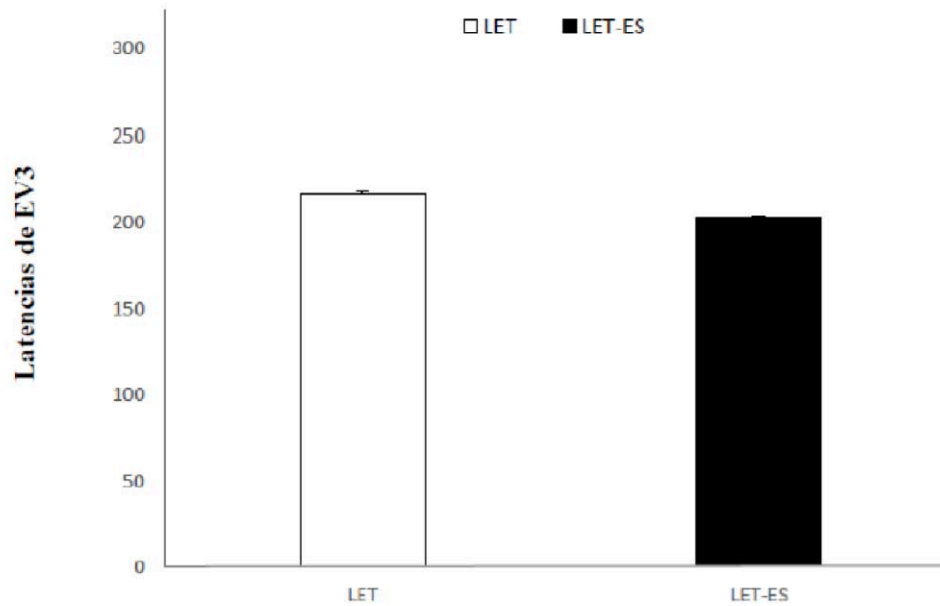


Figura 10 Medias  $\pm$  EEM de las latencias de evitación 3 de los grupos LET = sometido al tratamiento completo de LET; LET-Es = entrenamiento y prueba sin escape. No se encuentran diferencias significativas.

Adicionalmente se hizo una comparación de las latencias de retención, de los niveles de corticosterona en los grupos que recibieron el entrenamiento completo (LET), vehículo (V) y el LET sin escape (LET-Es). En las latencias de evitación 3 de los grupos LET, V y LET-Es, no hay diferencias significativas, sin embargo se observa que el grupo vehículo V tiene una mejor retención (Fig. 11). En la concentración de corticosterona en plasma de los mismos grupos se encontraron diferencias significativas ( $F_{(2,15)}=4.8868$ ,  $p < 0.05$ ), el grupo vehículo que presentó concentraciones de corticosterona más elevadas en comparación con el grupo control LET (Fig. 12).

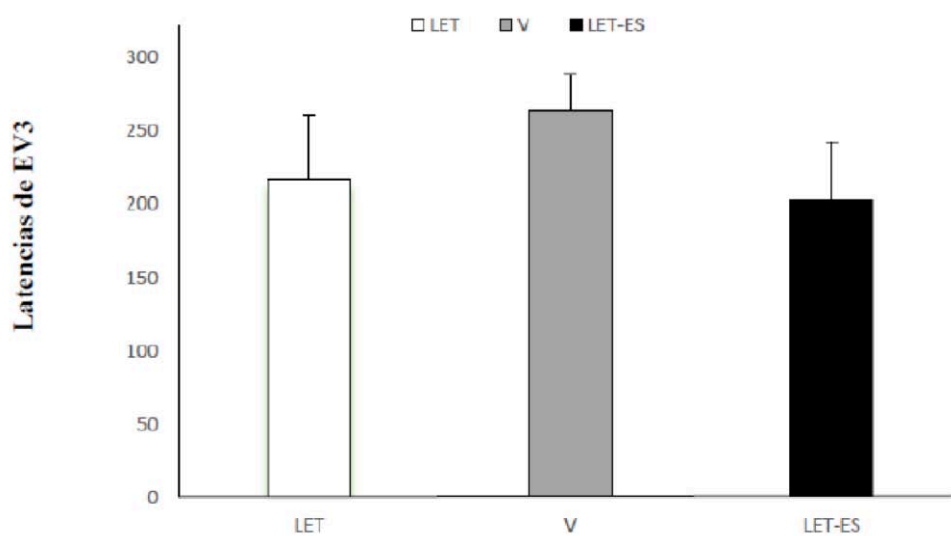


Figura 11 Medias  $\pm$  EEM de las latencias de evitación 3 de los grupos LET = sometido al tratamiento completo de LET; V= entrenamiento + vehículo; LET-Es = entrenamiento y prueba sin escape.

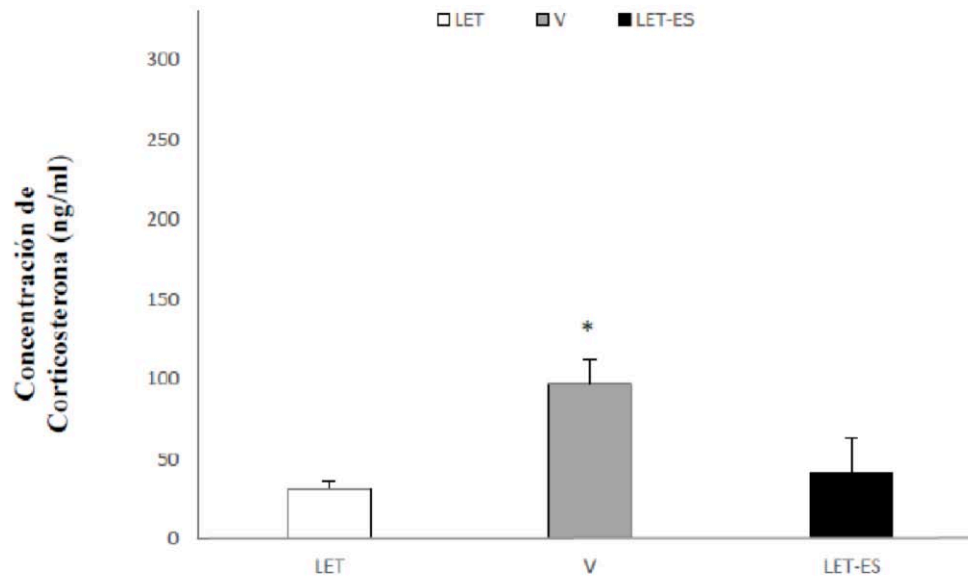


Figura 12. Medias ( $\pm$  SEM) de corticosterona en plasma. LET = sometido al tratamiento completo de LET; V= entrenamiento + vehículo; LET-Es = entrenamiento y prueba sin escape ( $p < 0.05$  vs. LET-ES).

## 9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Una variedad de estresores son capaces de inducir una rápida secreción de glucocorticoides, la cual es dependiente del tipo de estímulo, de la intensidad y de la duración de este (Nelson & Volosin, 2000).

En el experimento 1, de la presente investigación, se encontró que existe una buena adquisición por parte de los tres grupos (V, E+Cort, E+R15), lo cual era de esperarse dado que no estaban sometidos a ningún tratamiento. Sin embargo a las 24 hr que es realizada la prueba se observa un deterioro en la memoria en el grupo E+Cort comparado con el V, esto puede explicarse debido a que en estudios previos se conoce que la CORT puede producir un deterioro en la memoria (Roozendaal, 2000). Mientras que en el grupo E+R15 se observa una tendencia de deterioro de memoria pero no hay diferencias significativas. Los presentes datos coinciden con los encontrados en el estudio realizado por Micheau, Destkade & Soumireu (1984) en el que al administrar 1 microgramo de CORT postentrenamiento en hipocampo dorsal, no se observa ningún efecto sobre la ejecución bajo un programa de reforzamiento continuo. En cuanto al grupo que fue sometido a restricción la literatura reporta que en algunos casos, la restricción y la inmovilización no producen estrés, la respuesta de estrés no necesariamente aumenta con la aplicación continua de factores estresantes, debido a que se puede llegar a un punto de habituación en el que el animal deje de responder al estrés, o bien puede ser debido a la intensidad insuficiente o la duración de la restricción (Buynitsky & Mostofsky, 2009).

Los resultados de deterioro de la memoria con la administración de CORT fueron opuestos a diferentes estudios como el de Okuda y sus colaboradores (2004), en donde la administración de diferentes dosis (0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) de corticosterona inmediatamente después del entrenamiento, en una tarea de reconocimiento de objetos provocó facilitación en la consolidación de la memoria a largo plazo a las 24 hr. Por otro lado, en la investigación realizada por Hui, et al. (2003) se encuentra que la administración de corticosterona inmediatamente después de recibir un choque eléctrico produce mayor retención al momento de la prueba a las 24 horas en una prueba de evitación inhibitoria y sugiere un efecto en la consolidación de la memoria. En el presente estudio, hay buena retención en el grupo (V) y el (R15), y un deterioro en la memoria en el grupo al que se



administró corticosterona. Esto puede explicarse por el tipo de prueba, además de que se ha demostrado que la administración de corticosterona puede provocar deterioro en la memoria, tomando en cuenta que los glucocorticoides se han asociado con la facilitación y deterioro de la memoria (Roozendaal, 2000).

También podemos confirmar que los efectos de la administración de glucocorticoides post-entrenamiento en la consolidación y recuperación de la memoria dependen del nivel de la excitación emocional asociado con la codificación inicial. Los resultados coinciden con otras investigaciones que indican que los glucocorticoides y diferentes compuestos relacionados con el estrés interactúan con el grado de excitación emocional en la codificación inicial para modular los procesos de memoria.

En el escape no se detectaron diferencias significativas ni en la concentración de corticosterona, lo cual confirma resultados previos (Graeff & Zangrossi, 2010). Se ha demostrado que cuando un sujeto se expone a evitación más escape en el LET lo más probable es que la combinación de los eventos de los ensayos de escape genere una inhibición de la respuesta del eje HPA. La sola exposición a restricción es capaz de tener efecto, resultados realizados de nuestro laboratorio que demuestran que con 15 minutos de restricción aumenta la concentración de corticosterona, la exposición en el LET no indujo cambios en corticosterona pero aumentó la concentración de serotonina en corteza prefrontal (Saldívar, Gonzales, Monroy, Domínguez & Cruz-Morales, 2014). Estos datos coinciden con el estudio en el LET que mostró que cuando se combinan los ensayos de evitación más escape en el LET no incrementan las hormonas del estrés en plasma, debido a que se relaciona más con un estado de pánico, por lo tanto aunque provoca una estimulación simpática importante, tiene poco efecto sobre el eje HPA, mientras que la ansiedad sí tiene efecto en dicho eje (Graeff & Zangrossi, 2010), es posible que la sola exposición a los escapes provoque habituación o inhibición cuando se realiza postentrenamiento.

Por esta razón se realizó en un segundo experimento la evaluación de los ensayos que componen el LET, separando la evitación de los escapes. Los cambios que pueda producir la corticosterona en la memoria dependen de diversos factores, en este caso puede

deberse a la tarea utilizada LET, a la dosis administrada que fue de 5mg/kg, al tiempo que fue expuesto el sujeto a restricción, entre otros factores.

En cuanto a los grupos realizados en el segundo experimento que no tuvieron escape se encontró que los niveles en la concentración de corticosterona son mayores significativamente en el grupo que tuvo únicamente el entrenamiento de LET sin escape (ELET-Es) comparado con el grupo que al que se le realizó el entrenamiento y prueba de LET con escape (LET). Mientras que en los datos conductuales no se encuentran diferencias significativas, esto podría explicarse al tiempo transcurrido de la prueba y la medición de corticosterona, aparte de la acción sobre diferentes circuitos, por un efecto de inhibición del sistema del eje HPA ocasionado por la exposición a los brazos abiertos.

Durante el entrenamiento en LET, los ensayos de evitación seguidos de escape no mostraron efectos significativos en la liberación de corticosterona. En la exposición a los ensayos de evitación sin escape el nivel de corticosterona liberada fue más elevado en comparación con otros estudios (Graeff et al., 1998).

En el entrenamiento completo con pruebas de evitación y de escape no se detectaron cambios en los niveles de corticosterona medidos después de 24 hr. La falta de activación del eje HPA puede reflejar un efecto de habituación debido a la re-exposición a los ensayos de evitación y escape, lo que es consistente con estudios anteriores con restricción como factor de estrés (Gadek & Bugajsk, 2003; Helm, Ziegler & Gallagher 2004).

La ansiedad generalizada y los ataques de pánico en el LET (Graeff, 2007), activan el sistema de estrés en distintas vías. La evitación tiene un efecto intenso en el eje HPA y aumenta la liberación de CORT, y neurobiológicamente se ha relacionado con la corteza frontal, septum lateral, hipotálamo anterior, amígdala basolateral, amígdala basomedial y núcleo de rafé dorsal, en tanto que el escape no tiene efecto en el eje HPA, modifica el hipotálamo ventromedial, la sustancia gris periacueductal y el locus coeruleus (Andrade et al., 2012) y su efecto se ha visto más intenso en la respuesta simpático adrenal (Graeff & Zangrossi, 2010).

Cuando se evaluaron los ensayos de evitación seguidos por el escape no se observó efecto en el eje HPA, esto podría explicarse aparte de la acción sobre diferentes circuitos, por un efecto de inhibición del sistema del eje HPA ocasionado por la exposición a los brazos abiertos (Ziegler & Herman 2002).

Podemos concluir para el primer experimento que la corticosterona exógena influye sobre la consolidación de la memoria y que el resultado puede depender de la etapa en la que se administre debido a que hay estudios que afirman que la corticosterona post entrenamiento produce facilitación en la consolidación de la memoria (Beylin & Shors, 2003; Okuda, Roozendaal & McGaugh, 2004). Por lo que podemos ver en las Figura 2 y 4 los datos conductuales difieren de la concentración de corticosterona en los grupos debido al tiempo que pasa entre la prueba y la medición de corticosterona.

En cuanto al segundo experimento, se concluye que ambas respuestas expresan dos tipos de ansiedad diferentes, que involucran distintos sistemas neurobiológicos y que tienen efectos antagónicos sobre el eje HPA.

Los grupos LET y LET-Es comparados con el grupo vehículo, en las fases de adquisición y retención no muestran diferencias significativas, sin embargo al medir los niveles de corticosterona, se encuentra que el grupo vehículo (V) presenta diferencias significativas al tener mayor concentración de corticosterona comparado con el grupo control (LET).

En este trabajo se confirmó que la CORT tiene efecto en las funciones cognitivas, afecta los procesos de memoria y que esto depende de las características específicas del estresor, de las diferencias individuales y el tipo de memoria que se está midiendo. En éste experimento al utilizar diversos estresores, como son la restricción, la administración de CORT y el LET, en sujetos con pesos similares y bajo las mismas condiciones, evaluando la memoria de procedimiento pudimos encontrar que si hay diferencias en las funciones cognitivas, debido a que se encontraron diferencias en la memoria en algunos grupos al momento de realizar la prueba a las 24 hr como se mencionó anteriormente. Sin embargo, la concentración de corticosterona obtenida puede tener

diferencias con los efectos conductuales relacionados a factores externos. En esta investigación se evaluó el efecto de los ensayos de evitación en la tarea de LET, sin embargo se propone para futuras investigaciones evaluar solo los ensayos de escape, para así conocer el efecto que tiene en la memoria y la concentración de corticosterona la sola exposición a escape, sin ensayos de evitación.

## REFERENCIAS

- Andrade, J., Abrao, R., Céspedes, I., García, M., Nascimento, J., Spadari-Bratfisch, R., Melo, L., Silva, R. & Viana, M. (2012). Acute restraint differently alters defensive responses and fos immunoreactivity in the rat brain. *Behavioural Brain Research*, 232, 20-29.
- Ardila, A. (1979). *Aspectos biológicos de la memoria y el aprendizaje*. México: Editorial Trillas.
- Armario, A., Escorihuela, R. & Nadal, R. (2008). Long-term neuroendocrine and behavioural effects of a single exposure to stress in adult animals. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 32, 1121-1135.
- Buchanan, T. (2007). Retrieval of Emotional Memories. *Psychological Bulletin*, 133, 761–779.
- Beylin A. & Shors T. (2003). Glucocorticoids are necessary for enhancing the acquisition of associative memories after acute stressful experience. *Hormones and Behavior*, 43, 124-31.
- Bradley, M., Greenwald, M., Petry M. & Lang, P. (1992). Remembering pictures: Pleasure and arousal in memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 18, 379–390.
- Brioni, J., Nagahara, A. & McGaugh, J. (1989). Involvement of the amygdala GABAergic system in the modulation of memory storage. *Brain Research*, 487, 105–112.
- Brown, M. & Aggleton, J. (2001). Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Review Neuroscience*, 2, 51–61.
- Buynitsky, T. & Mostofsky, D. (2009). Restraint stress in biobehavioral research: Recent developments, *Neuroscience and Biobehavioral*, 33, 1089-1096
- Cazakoff, B., Johnson, K. & Howland J. (2010). Converging effects of acute stress on spatial and recognition memory in rodents: A review of recent behavioural and pharmacological findings. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34, 733–741.
- Clark, L., Bauer, W. & Cobb, S. (1952). Preliminary observations on mental disturbances occurring in patients under therapy with cortisone and ACTH. *The England Journal of Medicine*, 246, 205-216.
- Cruz-Morales, S. E., García-Saldívar, N. L., González-López, M. R., Castillo-Roberto, G., Monroy, J. & Domínguez, R. (2008). Acute restriction impairs memory in the elevated T-maze (ETM) and modifies serotonergic activity in the dorsolateral striatum. *Behavioural Brain Research*, 195, 187-191.

- Diamond, D., Bennett, M., Fleshner, M., & Rose, G. (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*, 2, 421–430.
- Ennaceur, A. & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1". *Behavioural Brain Research*. 31, 47-59.
- Gadek, A. & Bugajsk, J. (2003). Repeated handling, restraint, or chronic crowding impair the hypothalamic-pituitary-adrenocortical response to acute restraint stress. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 54, 449-459.
- García, N., González, M., Monroy, J., Dominguez, R. & Cruz, S. (2014) Efectos agudos de la restricción, choque y entrenamiento en el laberinto elevado en T en los sistemas de noradrenalina y serotonina en la corteza prefrontal. *Acta Colombiana de Psicología*, 17, 23-31.
- Graeff, F. (2007). Anxiety, panic and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Anxiety, panic and HPA axis*. 29, 3-6.
- Graeff, F., Ferreira-Netto, C., & Zangrossi, H. (1998). The elevated T-maze as an experimental model of anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral*, 23, 237-246.
- Graeff, F. & Zangrossi, H. (2010). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anxiety and panic. *Psychology and Neuroscience*, 3, 3-8.
- Gold, P. & Van Buskirk, R. (1975). Facilitation of time-dependent memory processes with posttrial amygdala stimulation: Effect on memory varies with footshock level. *Brain Research*, 86, 509-513.
- Goulding, N. & Flower, R. (2001) Glucocorticoids. *Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag*.
- Hajos, K., Robinson, D., Yu, J., Fitch, C. Walker, E. & Merchant, K. (2003). Rapid habituation of hippocampal serotonin and norepinephrine release and anxiety-related behaviors, but not plasma corticosterone levels, to repeated footshock stress in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 74, 609–616.
- Hawkins, R., Kandel, E. & Bailey, C. (2006). Molecular Mechanisms of Memory Storage in *Aplysia*. *Marine Biological Laboratory*, 210, 174–191.
- Helm, K., Ziegler D. & Gallagher, M. (2004). Habituation to stress and dexamethasone suppression in rats with selective basal forebrain cholinergic lesions. *Hippocampus*, 14, 628-635.
- Hui, G.K., Figueroa, I.R., Poytress, B.S., Roozendaal, B. McGaugh, J.L., Weinberger, N.M. (2004). Memory enhancement of classical fear conditioning by post-training injections of corticosterone in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 81, 67-74.

- Jackson, M.E. & Moghaddam, B. (2006). Distinct patterns of plasticity in prefrontal cortex neurons that encode slow and fast responses to stress. *European Journal of Neuroscience*, *24*, 1702–1710.
- Jeneson, A., Kirwan, B., Hopkins, R., Wixted, J. & Squire, L. (2010). Recognition memory and the hippocampus: A test of the hippocampal contribution to recollection and familiarity. *Learning and Memory*, *17*, 63-70.
- Joëls, M. & Baram, T. (2009), The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 459-466.
- Joëls, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M. & Krugers, H. (2006), “Learning under stress: how does it work?” *Trends in Cognitive Sciences*, *10*, 152–158.
- Kandel, E. (2012). The molecular biology of memory: CAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Molecular Brain*, *5*, 1756-6606.
- Kandel, E., Jessell, T. & Schwartz, J. (1996). *Neurociencia y conducta*. Madrid: Prentice Hall.
- Kloet, E., Oitzl, M. & Joëls, M. (1999). “Stress and cognition: Are corticosteroids good or bad guys?” *Trends in Neurosciences*, *22*, 269-301.
- Kuhlmann, S., Piel, M. & Wolf, O. (2005). Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. *The Journal of Neuroscience*, *25*, 2977-2982.
- Kuriyama, K., Soshi, T., Fujii, T. & Kim, Y. (2010). Emotional memory persists longer than event memory. *Learning and Memory*, *17*, 130-133.
- LeDoux, J. (1993). Emotional networks in the brain, *Handbook of Emotions*. Nueva York: Guilford Press.
- LeDoux, J. (1987). Emotion. In Plum, F. (ed.), *Handbook of Physiology. 1: The Nervous System, Higher Functions of the Brain*, American Physiological Society. Bethesda, pp. 419–460.
- Maratos, E., Dolan, R. Morris, J., Henson R. & Rugg, M. (2001). Neural activity associated with episodic memory for emotional context. *Neuropsychologia*, *39*, 910–920.
- Mandler G. (1980). Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psychological Review*, *87*, 252–271.
- McGaugh, J. (1966) Time-dependent processes in memory storage. *Science*, *155*, 1351-1358.

- McLaughlin, K., Gomez, J., Baran, S. & Conrad, C. (2007). The effects of chronic stress on hippocampal morphology and function: An evaluation of chronic restraint paradigms. *Brain Research, 1161*, 56–64.
- Medina, A., Espinoza, V., Charles, J., Sánchez, O., Prado, R., Roozendaal, B. & Quirarte, G. (2007). Glucocorticoid administration into the dorsal striatum facilitates memory consolidation of inhibitory avoidance training but not of the context or footshock components. *Learning and Memory, 14*, 673-677.
- Micheau, J., Destkade, C. & Soumireu, B. (1985). Time-dependent effects of posttraining intrahippocampal injections of corticosterone on retention of appetitive learning tasks in mice. *European Journal Pharmacology, 106*, 39-46.
- Miranda, M., Quirarte, G., Rodriguez, G., McGaugh, J. & Roozendaal, B. (2008). Glucocorticoids enhance taste aversion memory via actions in the insular cortex and basolateral amygdala, *Learning and Memory, 15*, 468-76.
- Morgado, I. (2005). *Psicobiología del aprendizaje y la memoria*. Cuadernos de Información y Comunicación, ISSN, 1135-7991.
- Mustaca, A. Ruetti, E. & Bentosela. M. (2008). Memoria Emocional: Efectos de la Corticosterona sobre los recuerdos. *Revista Latinoamericana de Psicología, 40*, 120534.
- Nelson, C. & Volosin, M. (2000). Glucocorticoid (GR) and mineralocorticoid (MR) Receptors are involved in the facilitation of anxiety. *Neuroendocrinology, 73*, 261-27.
- Okuda, S., Roozendaal, B. & McGaugh, J. L. (2004). Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *PNAS, 101*, 853-858.
- Pacáck, K. & Palkovits, M. (2001). Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses: Implications for Stress-Related Disorders. *Endocrine Reviews, 22*, 502548.
- Packard, M. (2009). Exhumed from thought: Basal ganglia and response learning in the plus-maze. *Behavioural Brain Research, 24–31*.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. & Briley, M. (1985). Validation of open: closed arm entries in the elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods 14*, 149–167.
- Quirarte, G., Ledesma de la Teja, S., Casillas, M., Serafin, N., Prado, R. & Roozendaal, B. (2009). Corticosterone infused into the dorsal striatum selectively enhances memory consolidation of cued water-maze training, *Learning and Memory, 16*, 586-589.
- Razran, G. (1971). *Mind in evolution*. Boston: Mifflin.



- Roozendaal, B. (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, *25*, 213-238.
- Roozendaal, B. (2002). "Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval," *Neurobiology of Learning and Memory*, *78*, 3, 578-595.
- Roozendaal, B. & McGaugh, J. L. (2002). Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*, *65*, 1-8.
- Roozendaal, B., Barsegyan, A., & Lee, S. (2008). Adrenal stress hormones, amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences. *In Progress in Brain Research*, *16*, 71-89.
- Roozendaal, B, J. de Quervain, D. Aerni & A. Schelling, G. (2009). Glucocorticoids and the regulation of emotional memory in health and disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *30*, 358-370.
- Roy, J. & Thatcher, R. (1977). *Functional Neuroscience: Foundations of Cognitive Processes*. Ciudad: John Wiley & Sons Inc.
- Sainio, E., Lehtola, T. & Roininen, P. (1988). Radioimmunoassay of total and free corticosterone in rat plasma: Measurement of the effect of different doses of corticosterone. *Steroids*, *51*, 609-622.
- Sánchez, J., Martínez, J. & Roman, F. (2005). Emotional response in patients with frontal brain damage: Effects of affective valence and information content. *Behavioral Neuroscience*, *119* (1), 87-97.
- Sandi, C. & Rose, S. (1994) Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks, *European Journal of Neuroscience*, 12921297.
- Sandi, C. & Pinelo, M. (2007). Stress and memory: Behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural Plasticity*, *27*, 1-20.
- Sandi, C., Venero, C. & Cordero, M. (2001). *Estrés, memoria y trastornos asociados*. Barcelona: Ariel.
- Sanson, L. & Carobrez, A. (1999). Long-lasting inhibitory avoidance acquisition in rats submitted to the elevated T-maze model of anxiety. *Behavioural Brain Research* *101*, 59-64.
- Sharot, T., Delgado M. & Phelps E. (2004). How emotion enhances the feeling of remembering. *Nature Neuroscience*, *7*, 1376-1380.

- Siller, C. (2012). Efectos de la administración de corticosterona en el estriado sobre la selección de una estrategia de aprendizaje en el laberinto de Tolman. Tesis para grado de maestra en ciencias (Neurobiología) UNAM, Campus Juriquilla, Qro.
- Sokolov, E. (1963). *Perception and Conditioned Reflex*. New York. MacMillan.
- Springer, V. (1982). *Adrenal actions on brain*. Berlin. Ganten.
- Squire, L., Knowlton, B. & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology*, 44, 453-95.
- Squire, L., Slater, P. & Chace, P. (1976). Reactivation of recent or remote memory before electroconvulsive therapy does not produce retrograde amnesia. *Behavioral Biology*, 18, 335–343.
- Thompson, B., Erickson, K., Schulkin, J. & Rosen, J. (2004). Corticosterone facilitates retention of contextually conditioned fear and increases CRH mRNA expression in the amygdala. *Behavioural Brain Research*, 149, 209–215.
- Traugott, E. (1973). Generative Semantics and the Concept of Literary Discourse. *Journal of Literary Semantics*, 2, 5-22.
- Valquiria, C., Cabrera, C. Morgan de Aguiar, F., Barbosa, L. & Zangrossi, H. (2010). Panicolytic-like effect of BDNF in the rat dorsal periaqueductal grey matter: the role of 5-HT and GABA. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13, 573-582.
- Viana, M. & Graeff F. (1994). The elevated T maze a new animal model of anxiety and memory. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49, 549-554.
- Weiskrantz, L. (1956). Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 4, 381–391.
- Zangrossi, H. & Graeff, F. (2010). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anxiety and panic. *Psychology and Neuroscience*, 3, 3–8.