

MEMORIA EMOCIONAL: EFECTOS DE LA CORTICOSTERONA SOBRE LOS RECUERDOS¹

ELIANA RUETTI², ALBA MUSTACA

y

MARIANA BENTOSELA,

Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM)

ABSTRACT

The adrenal hormones administered immediately before or after a learning task modulate memory. This effect varies according to time and intensity with which hormones increase. The release or administration of glucocorticoids before or after a task, facilitate memory. Although, the elevation of glucocorticoids before a test of learning deteriorates evocation of information previously learned. This paper presents a review of the animal and human studies on the role of glucocorticoids on the memory of aversive events. Also, this paper presents a description about the effect of acute and chronic elevation of adrenal hormones on memory.

Key words: memory, learning, corticosterone, stress, emotions.

RESUMEN

Las hormonas adrenales, administradas inmediatamente antes o después de una tarea de aprendizaje, modulan la memoria. Este efecto varía de acuerdo al tiempo y a la intensidad con que se incrementan las hormonas. La liberación o administración de glucocorticoides inmedia-

Continúa

¹ Esta investigación fue parcialmente financiada por los subsidios de CONICET PIP 5552/05, y PICT 25335/04 y PICT 38020/05 de la Agencia de Promoción y Desarrollo, Secretaría de Ciencia y Técnica, Argentina.

² Correspondencia: Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA), Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM), Combatientes de Malvinas 3150. Argentina. Correo electrónico: elianaruetti@gmail.com

tamente antes o después de una tarea, facilitan la memoria. Por el contrario, la elevación o administración de glucocorticoides antes de una prueba de aprendizaje, deteriora la evocación de la información previamente adquirida. En este trabajo se revisan los principales estudios realizados con animales y humanos acerca del papel de los glucocorticoides sobre la memoria de eventos aversivos. A su vez se describe el efecto de la elevación aguda y crónica de las hormonas adrenales sobre la memoria.

Palabras clave: memoria, aprendizaje, corticosterona, estrés, emociones.

INTRODUCCIÓN

Las emociones están íntimamente vinculadas con la memoria. Clásicamente se considera que el contenido emocional de los eventos influye sobre el recuerdo posterior (Bradley, Greenwald, Petry & Lang, 1992). Christianson (1992) afirma que existe un cúmulo de datos en favor de que los eventos emocionalmente significativos se retienen de modo diferente que los eventos neutros, si bien no está claro aún en qué dirección se produce este efecto diferencial. En términos generales, es posible afirmar que los eventos emocionales se recuerdan mejor que los sucesos más triviales. Por ejemplo, se recuerda con precisión un accidente de la infancia, pero es poco probable que se recuerde lo ingerido en la cena de hace dos días. Existe evidencia de que en muchos casos, la memoria de sucesos asociados a diferentes emociones se adquiere con mayor facilidad y se mantiene a lo largo del tiempo, mostrando ser más resistente a la extinción (Sandi, Venero & Cordero, 2001).

Las investigaciones que se centran en el recuerdo de eventos aversivos o traumáticos, muestran que los sujetos recuerdan en forma detallada, precisa y persistente dichos eventos. Una de las metodologías empleadas para estudiar la precisión de los recuerdos es la comparación de dos testimonios efectuados en distintos momentos posteriores al suceso traumático. Los estudios demuestran que el recuerdo es consistente y preciso aún después de largos períodos de tiempo (Christianson, 1992). Dolcos, Labar y Cabeza (2004) mostraron que el recuerdo de

imágenes emocionalmente activantes, sean placenteras o displacenteras, era mayor que el de las imágenes neutras. La codificación de las imágenes emocionales correlacionaba con el incremento de activación de la amígdala, evaluado por resonancia magnética funcional. Así mismo, mostraron una alta correlación entre la activación en la amígdala y del lóbulo temporal medial para las imágenes emocionales, más que para las neutras. Estos datos sugieren que la codificación de material emotivo es diferente y más intensa que la de material neutro, probablemente por la modulación de la amígdala sobre el lóbulo temporal medial.

Las emociones con las que procesamos los eventos, funcionarían entonces, como un sistema de filtro, seleccionando los hechos que por su significado emocional, serían guardados en nuestra memoria de forma más duradera (Rodríguez, Schafe & LeDoux, 2004). Desde un punto de vista evolutivo sería ventajosa la existencia de un mecanismo que facilitara el recuerdo de una experiencia aversiva, aún con pocas presentaciones de los estímulos. En algunos aprendizajes de este tipo, como la aversión gustativa o el condicionamiento de miedo, puede ser suficiente un solo ensayo de asociación entre los estímulos para producir un aprendizaje sólido y resistente a la extinción (García & Koeling, 1966). Un sistema que facilitara el recuerdo de claves que señalen eventos peligrosos que ponen en riesgo el bienestar del animal, permitiría una clara ventaja en las posibilidades de supervivencia.

Existen diversas teorías que intentan explicar los mecanismos involucrados en la relación entre *emoción-memoria*. Las investigaciones acerca de los efectos neuroendocrinos del estrés y su vínculo con el recuerdo de las experiencias estresantes han aportado datos relevantes para entender dicha vinculación. Durante situaciones con un gran contenido emocional se liberan hormonas adrenales, tales como la adrenalina y los glucocorticoides (GC). Se mostró que la acción de estas hormonas es una de las claves para llegar a la comprensión de las relaciones entre la memoria y las emociones (McGaugh & Roozendaal, 2002; Roozendaal, 2000). Las hormonas adrenales, en especial la corticosterona (CORT), administradas inmediatamente antes o después de una tarea de aprendizaje, modulan su recuerdo (Beylin & Shors, 2003; Cahill, Prins, Weber & McGaugh, 1994; Cordero & Sandi, 1998; Hui, et al., 2004; Micheau, Destrade & Soumireu-Mourat, 1981; Okuda, Roozendaal & McGaugh, 2004; Pugh, Tremblay, Fleshner & Rudy, 1997; Roozendaal, Williams & McGaugh, 1999; Zorawsky & Killcross, 2002). La modulación de la memoria varía de acuerdo al momento y a la intensidad con que las hormonas se liberan, y como consecuencia de ello, los GC facilitan o deterioran el recuerdo de la tarea (De Quervain, Roozendaal & McGaugh, 1998; Roozendaal, De Quervain, Schelling & McGaugh, 2004; Sandi, Loscertales & Guanza, 1997). Existen evidencias que indican que este efecto se produce mediante mecanismos noradrenérgicos centrales, particularmente en la amígdala (McGaugh & Roozendaal, 2002).

El objetivo general de este trabajo es revisar los principales estudios que se han realizado acerca del efecto de la CORT sobre la modulación de la memoria. En particular, se describen aquellas investigaciones realizadas con animales y humanos acerca del papel de los glucocorticoides sobre la memoria de eventos aversivos, debido a que las hormonas adrenales se liberan en mayor cantidad y de manera más consistente durante esta clase de sucesos, que durante eventos apetitivos (Coover, Goldman & Levine, 1971). A su vez se referirá cual es el

efecto de la elevación aguda y crónica de la CORT sobre la memoria.

EFFECTO DE LA ELEVACIÓN AGUDA DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE LA MEMORIA

Los GC modulan la consolidación de la información que se produce durante una tarea de aprendizaje. Gold y Van Buskirk (1975) fueron los primeros en descubrir que en ratas la administración post entrenamiento de adrenalina aumenta la memoria de un aprendizaje aversivo, 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 las hormonas se administran. Otro de los factores de más importancia para la memoria es la duración del incremento en los niveles plasmáticos de GC. El efecto de estas hormonas va a variar si su aumento es transitorio, o si por el contrario, se produce una elevación permanente de los GC.

En este apartado se describen los factores que influyen en la elevación aguda de la CORT sobre la memoria de eventos aversivos. 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 tarea 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.

Contenido emocional de la información

Los niveles elevados de CORT durante o después de una experiencia emocionalmente significativa, modulan la consolidación de la memoria. La administración exógena de CORT,

aplicada inmediatamente después del entrenamiento, facilita la memoria de eventos emocionalmente significativos, pero no actúa sobre el recuerdo de los neutros (Buchanan & Lovallo, 2001; Flood, *et al.*, 1978; Kovacs, Telegdy & Lissák, 1977; Roozendaal & McGaugh, 1996; Roozendaal *et al.*, 1999).

Okuda *et al.* (2004) estudiaron el efecto de los GC sobre la consolidación y la evocación de una tarea de memoria de reconocimiento de objeto. Los autores estudiaron el efecto de la administración sistémica de CORT post entrenamiento, variando el contenido emocional de la tarea. Un grupo de animales se entrenó en un ambiente familiar (al que había sido habituado previamente), mientras que el otro grupo lo hacía en un ambiente novedoso (en donde aumenta el estrés de los animales debido a la novedad). Después de 24 horas, se les realizaba una prueba de reconocimiento de objeto. Los animales entrenados en un contexto novedoso presentaron un mejor desempeño, en comparación con los animales entrenados en un ambiente familiar, es decir que mostraron una menor exploración de los objetos familiares. La administración de CORT después del entrenamiento, facilitó la consolidación de la memoria en esta tarea. Sin embargo, si la CORT se administraba una hora antes de la prueba de reconocimiento, los animales entrenados en el ambiente novedoso presentaban un deterioro en la memoria. La administración de la droga antes de la prueba interfirió con la evocación de la información acerca de los objetos. Estos resultados sugieren que el efecto modulador de la CORT sobre la memoria requiere un nivel de activación emocional inducido por el ambiente novedoso en el que se realizaba el entrenamiento.

En humanos, las hormonas adrenales también modulan selectivamente la memoria de eventos que son emocionalmente significativos. Buchanan y Lovallo (2001) realizaron un trabajo en el que a los sujetos se les administraba cortisol inmediatamente antes de una experiencia de memoria. La tarea consistía en presentar a los participantes fotografías emocionales (o sig-

nificativas) y neutras. Posteriormente, se les requería que evocaran las imágenes previamente observadas, y se encontró que los participantes que recibieron la administración de cortisol recordaban más las fotografías emocionalmente activantes, en comparación con las neutras.

En otro trabajo realizado con humanos, Cahill, Gorski y Le (2003) estudiaron la interacción entre las hormonas del estrés y la activación emocional inducida por el entrenamiento. En este caso, a los participantes se les presentaron diapositivas emocionalmente significativas y neutras. Durante la tarea, se los expuso ante una situación estresante (inmersión del brazo en agua fría durante 3 minutos). Una semana después, se los evaluó en una prueba de reconocimiento. Se encontró que los participantes que recibieron el estresor recordaron más las diapositivas activantes (y con más detalles) que las neutras, en comparación con los sujetos controles, que no recibieron el estresor durante la tarea. Sin embargo, no presentaron diferencias en el reconocimiento de las diapositivas neutras.

En el mismo sentido, Cahill *et al.*, (1994) encontraron que la memoria a largo plazo se facilitaba si los participantes se exponían a una historia con contenido emocional. Se les presentó a todos los participantes una serie de diapositivas con una historia. Al grupo experimental se mostró un hecho que poseía contenido emocional mientras que al grupo control se le presentó solamente el contenido neutro de la historia. Una semana después se evaluó a los participantes en una prueba de evocación de la historia. El nivel de recuerdo del contenido neutro fue similar en ambos grupos. Sin embargo, los participantes que habían sido expuestos al contenido emocional recordaban más datos de la historia (relacionados con los sucesos emocionales).

En conjunto, estos resultados indican que los GC no modulan la memoria de manera uniforme, sino que requieren la interacción con la activación emocional que provoca la tarea. Si la tarea involucra

eventos con contenido emocional, la CORT facilita el recuerdo de esa experiencia.

Intensidad del evento aversivo

Los GC afectan diferencialmente la memoria en función de si la información posee contenido emocional o si es neutra, pero esta relación depende también de la intensidad del evento en cuestión. Existen evidencias que señalan que para que se produzca el efecto modulador es necesario que las hormonas alcancen niveles plasmáticos similares a los liberados durante una situación de estrés moderado (De Quervain, *et al.*, 1998).

En los condicionamientos aversivos, por lo general, se utilizan descargas eléctricas de moderada intensidad, que varían de 0.2 mA a 1mA (Cordero, Merino & Sandi, 1998; Cordero, Venero, Kruyt & Sandi, 2003; Hui, *et al.*, 2004; Pugh, *et al.*, 1997; Roozendaal, *et al.*, 2004). En los casos en que se utiliza un estímulo aversivo de baja intensidad, los GC no tienen efecto sobre la memoria. Cordero *et al.*, (1998) realizaron un estudio para evaluar esta interacción. En este trabajo, las ratas se entrenaron en un condicionamiento contextual de miedo, en el que se utilizaron descargas eléctricas de diferente intensidad. Los animales presentaron un mayor condicionamiento (más respuestas de congelamiento o *freezing*) con descargas de 1mA, que con descargas de 0.4mA o de 0.2mA. Se encontró también que los niveles de CORT circulantes estaban positivamente correlacionados con los niveles de congelamiento conductual de los animales. Por lo tanto, según estos datos, el estímulo aversivo de mayor intensidad produce mejores resultados sobre el condicionamiento, en comparación con estímulos de intensidad baja o moderada.

En otro trabajo, Cordero *et al.*, (2003) evaluaron si la exposición a una situación estresante podía modular el aprendizaje. Para ello, estudiaron la influencia de 2 horas de restricción física sobre el condicionamiento clásico del miedo:

contextual o señalado por una clave auditiva. Los animales fueron expuestos a una única administración del estresor 2 días antes del condicionamiento. Se encontró que la exposición al estresor facilitaba el condicionamiento contextual del miedo, cuando la prueba de retención se realizó 24 horas después, pero no si se evaluaba una semana posterior al entrenamiento. Sin embargo, este efecto facilitador de la restricción física sobre la memoria del condicionamiento se encontró utilizando una descarga eléctrica moderada (0.4 mA) como estímulo aversivo, pero no cuando se utilizó una de mayor intensidad (1 mA). Por otro lado, la restricción física tuvo efecto sobre el condicionamiento contextual, pero no afectó el condicionamiento del miedo señalado por una clave auditiva.

En un estudio previo, Sandi, *et al.*, (1997) ya habían señalado que la consolidación de la memoria de la información espacial depende de la intensidad del estímulo relacionado con el entrenamiento. En ese trabajo, se encontró que si la temperatura del agua en un laberinto acuático era de 19°C, se producía una tasa de adquisición más rápida y una mejor retención, que si la temperatura del agua era de 25°C. Más aun, se midieron los niveles plasmáticos de CORT luego de la exposición al estresor y se encontró que los animales que recibían el estímulo incondicionado (EI) más intenso (agua a 19°C) tenían mayores niveles de CORT, lo que produjo también un mejor recuerdo de la tarea de aprendizaje. Por otra parte, los animales entrenados con el agua a 25°C, mejoraron su desempeño espacial cuando se les administraba CORT exógena.

Este conjunto de datos permite suponer que los efectos de la CORT sobre la consolidación de la memoria presentan una función en forma de U-invertida, de manera que niveles moderados de estas hormonas facilitan la memoria, mientras que niveles ínfimos o demasiado elevados de GC provocan un deterioro de la misma (McGaugh, 2000; McGaugh & Roozendaal, 2002).

Dosis utilizadas

Los datos revisados en el apartado anterior pusieron de manifiesto que el efecto de la CORT sobre la memoria presenta la forma de una *U* invertida en función de la intensidad de los eventos aversivos. Este efecto diferencial, también se evidencia en relación a la dosis de CORT que se administra de manera exógena.

La dosis de CORT que se utiliza habitualmente en distintos procedimientos es 3 mg/Kg (Hui, *et al.*, 2004; Okuda, *et al.*, 2004; Pugh, *et al.*, 1997; Roozendaal, *et al.*, 1999; Roozendaal, *et al.*, 2004). Esta dosis ha sido efectiva para producir una facilitación de la memoria, si se administra luego del entrenamiento en un procedimiento de evitación inhibitoria (Roozendaal, *et al.*, 1999), en un condicionamiento del miedo contextual (Pugh, *et al.*, 1997) y señalado por una clave auditiva (Hui, *et al.*, 2004).

La curva de dosis-respuesta de esta hormona también 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 de 5 mg/kg (Beylin & Shors, 2003) no produjeron efectos sobre la memoria. Sin embargo, si se administraba la hormona inmediatamente después del entrenamiento, se observaba un aumento del condicionamiento clásico de parpadeo al evaluar a los animales luego de 30 minutos. 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).

En ocasiones, también se intenta generar este efecto modulador de la memoria a través de la administración de un corticoide sintético como la dexametasona (DEX). Zorawsky y Killcross (2002) administraron a ratas distintas dosis de DEX (0.3, 0.6 y 1.2 mg/Kg), inmediatamente después del entrenamiento en dos tareas de aprendizaje apetitivo y aversivo, en el cual una

clave auditiva (estímulo condicionado, EC) se asociaba con alimento (EI) o con descargas eléctricas (EI). Solamente una dosis elevada de la droga (1.2 mg/Kg) produjo un aumento significativo de la memoria. En el aprendizaje apetitivo, la droga generó un mayor condicionamiento de la respuesta de aproximación antes y durante el EC. En el condicionamiento aversivo, esta dosis produjo una mayor supresión de la respuesta de presión de palanca en los ensayos de extinción. En este trabajo se encontró que la DEX también facilitó la memoria, pero las distintas dosis utilizadas no mostraron que este efecto presentara la forma de *U* invertida que se halló con la administración de CORT.

Tiempo de administración de la CORT

La CORT se puede administrar en distintos momentos de la tarea. Una síntesis de los momentos de su administración y los efectos que provoca es la siguiente: a) *Antes del entrenamiento* (pre entrenamiento): produce un aumento en la adquisición y la consolidación de la información (Cordero, *et al.*, 2003; Sandi & Rose, 1994); b) *Inmediatamente después del entrenamiento* (post entrenamiento): los GC facilitan la consolidación de la información (Beylin & Shors, 2003; Cordero & Sandi, 1998; Hui, *et al.*, 2004; Micheau, *et al.*, 1981; Okuda, *et al.*, 2004; Pugh, *et al.*, 1997; Roozendaal, *et al.*, 1999; Zorawsky & Killcross, 2002); y (3) *Antes de la prueba de retención*: los GC deterioran la recuperación o evocación de la información previamente adquirida (Beylin & Shors, 2003; De Kloet, Oitzl, & Joels, 1999; De Quervain, *et al.*, 1998; Roozendaal, *et al.*, 2004).

La administración de CORT antes del entrenamiento o de la prueba de retención, presenta la clara desventaja de que los tratamientos pueden afectar otros procesos que participan en la adquisición y recuperación de la información, que no son los de la memoria emocional. A esto se agrega que la ejecución de la tarea puede estar afectada por alteraciones motoras o sensoriales, debido a que las drogas aún están presentes en el

organismo al momento de evaluar el desempeño de los animales. Por lo tanto, aún cuando sean interesantes, la interpretación de los resultados es confusa y se requiere un alto control de variables para determinar el mecanismo de los efectos hallados. Por estos motivos, la mayoría de los trabajos se centraron en estudiar el efecto de la administración post entrenamiento de los GC, donde se afecta probablemente 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).

Efecto de la elevación de CORT antes del entrenamiento

Si bien la mayor parte de los trabajos estudian el efecto de la administración post entrenamiento, existen algunas evidencias acerca del efecto de la elevación de CORT antes de la tarea. Se realizó un trabajo para estudiar el efecto de la administración pre entrenamiento de CORT sobre el aprendizaje aversivo en polluelos de un día de edad. Los animales se entrenaron en un procedimiento de evitación pasiva y se encontró que evocaban correctamente la información 9 horas después, pero no 24 horas después del entrenamiento. También se halló que la administración de CORT antes del entrenamiento, facilitó la retención del aprendizaje de evitación, cuando los animales se evaluaron 24 horas después del mismo (Sandi & Rose, 1994).

En un trabajo mencionado anteriormente, se encontró que la exposición a 2 horas de restricción física dos días antes del aprendizaje facilitó el condicionamiento contextual del miedo, cuando la prueba de retención se realizó 24 horas después del entrenamiento. Pero este efecto no estuvo presente si se aumenta a una semana el intervalo entre la fase de condicionamiento y la prueba. Sin embargo, la exposición al estresor no tuvo efecto sobre el condicionamiento del

miedo señalado por una clave auditiva (Cordeiro, *et al.*, 2003).

También en humanos se encontró que tanto la administración de cortisol (Buchanan & Lovallo, 2001) como la exposición a un estresor (Cahill, *et al.*, 2003) inmediatamente antes de una tarea, facilitaba el recuerdo. En síntesis, la liberación o administración de CORT inmediatamente antes de una situación de aprendizaje, facilita la memoria. Sin embargo, este procedimiento tiene las desventajas mencionadas en el otro apartado (Rodríguez, *et al.*, 2004).

Efecto de la elevación de CORT luego del entrenamiento

Los GC que se administran inmediatamente después del entrenamiento probablemente facilitan la consolidación de la memoria. Si la información ya se consolidó, la CORT no participa en la modulación de la memoria de los eventos (Thompson, Erickson, Schulkin, & Rosen, 2004). Para poner a prueba la hipótesis del efecto de la CORT sobre la consolidación de la memoria, Hui, *et al.*, (2004) investigaron, con ratas en un condicionamiento clásico del temor, los efectos de la administración de esta droga en distintos momentos después del entrenamiento. Los animales fueron expuestos a una asociación entre un tono (EC) y una descarga eléctrica (EI). La CORT facilitó selectivamente la asociación tono-descarga cuando se administró inmediatamente después del entrenamiento, pero si se realizaba 3 horas después, el desempeño de los animales en la prueba de retención era similar a la de los animales que no habían recibido la droga.

En otro trabajo, Bentosela, Ruetti, Muzio, Mustaca y Papini (2006) encontraron que la aplicación de corticosterona inmediatamente después de que los animales experimentan una disminución sorpresiva de un reforzador apetitivo (e.g. reciben un cambio de un reforzador de solución azucarada al 32% a un reforzador menos apetitivo, una solución azucarada al 4%), produce una respuesta de contraste negativo

más intensa y prolongada que los animales inyectados con vehículo. Al igual que en el experimento anterior de condicionamiento aversivo, si la CORT se administraba 3 horas después de la devaluación del refuerzo, no tenía ningún efecto sobre la memoria del cambio de reforzador. La respuesta exacerbada de contraste sólo se presentó tras la administración inmediata. Estos resultados, en su conjunto revelan que la CORT produce una facilitación del recuerdo del cambio de refuerzo, similar a la producida en otras tareas de aprendizaje, actuando probablemente sobre la consolidación de la memoria.

En relación con estos resultados, la administración intrahipocampal de CORT luego del entrenamiento en ratones, también facilitó la evocación de un aprendizaje de discriminación sucesiva, cuando la prueba de retención se realizó 24 horas después (Micheau, Destrade & Soumireu-Mourat, 1984). Este efecto facilitador sobre la memoria se encontró tanto cuando la CORT se administró inmediatamente después, como cuando se inyectó con un intervalo de 30 minutos y de 3 horas después de la adquisición. Sin embargo, este efecto no estaba presente si los animales recibían la droga 6 horas después de la tarea. Este resultado sugiere que el efecto de la administración intrahipocampal de CORT es más potente que cuando se realiza de manera sistémica.

Hui, Hui, Roozendaal, McGaugh y Weinberger (2006) replicaron el efecto facilitador de la CORT sobre la memoria, pero en este caso indujeron el incremento en la liberación endógena de la hormona, a través de una manipulación experimental, en vez de administrarla de manera exógena. Los animales fueron entrenados durante 3 ensayos en un condicionamiento del miedo, en el que un tono se asoció a la presentación de una descarga eléctrica. Inmediatamente después de la última asociación, tres grupos de animales recibieron la inyección de una solución salina, fueron manipulados durante 30 segundos, o no recibieron ningún tratamiento. Se encontró que los animales inyectados y mani-

pulados mostraron un mayor condicionamiento al tono (más inmovilidad o *congelamiento*) cuando se realizó una prueba 24 horas después. De esta manera, los autores sugieren que incluso un estrés moderado, como el producido por una breve inyección, o la manipulación, puede facilitar la memoria.

Efecto de la elevación de CORT antes de la evocación de una tarea

De lo revisado hasta el momento se puede concluir que la administración de CORT en ratas produce una facilitación del proceso de consolidación de la memoria. Por otro lado, resulta llamativo que si la CORT se administra inmediatamente antes de una prueba de retención deteriora el desempeño (Roozendaal, *et al.*, 2004; Okuda, *et al.*, 2004).

Roozendaal, *et al.*, (2004) estudiaron el efecto de la administración de CORT 30 minutos antes de la prueba de retención en un condicionamiento de evitación inhibitoria en ratas. La CORT deterioró significativamente la evocación de la tarea, en comparación con los animales controles, cuando la prueba se realizó en el mismo contexto del entrenamiento pero no la afectó si se evaluaban en otro contexto. Los autores concluyeron que la CORT solamente afectaba la recuperación de la información que estaba asociada al contexto. Tampoco observaron un deterioro de la retención cuando el condicionamiento se realizaba con una descarga eléctrica de menor intensidad. De esta manera, el deterioro de la evocación asociado con la CORT podría deberse a la interacción de varios factores: el contenido emocional de la tarea, la intensidad de los estímulos utilizados, y el momento en que se produjo el incremento de la CORT.

Roozendaal, *et al.*, (2004) estudiaron el efecto de la corticosterona sobre un condicionamiento de evitación inhibitoria en ratas, pero en este caso, la droga se administró 30 minutos antes de la prueba de retención. La CORT deterioró la retención de la tarea, cuando los animales reci-

bieron una descarga eléctrica de moderada intensidad (0.48 mA), pero no alteró la retención si se utilizaba una descarga de menor intensidad (0.33 mA).

Como se mencionó anteriormente, Okuda, *et al.*, (2004) encontraron que la administración de CORT una hora antes de la prueba produjo un deterioro en la evocación.

En síntesis, la elevación aguda de CORT inmediatamente antes o después de una tarea, facilita la memoria. Por el contrario, la elevación o administración de glucocorticoides antes de una prueba de aprendizaje, deteriora la evocación de la información previamente adquirida.

EFFECTO DE LA ELEVACIÓN CRÓNICA DE GLUCOCORTICOIDES SOBRE LA MEMORIA

Cuando el organismo se enfrenta a una situación de estrés crónico, los niveles plasmáticos de catecolaminas y de GC permanecen constantemente elevados. Esta elevación crónica produce la supresión del eje HPA, y una hiporegulación (*down-regulation*) de los receptores de GC (McEwen & Sapolsky, 1995; Sapolsky, 1987). Esta elevación prolongada de los GC también puede producir cambios neuroanatómicos en el hipocampo, tales como atrofia de las neuronas piramidales CA3 o pérdida neuronal (Bisagno, Ferrini, Ríos, Zieher & Wikinski, 2000). En el siguiente apartado se describen los efectos de la elevación prolongada de los GC sobre la memoria.

La mayor parte de la evidencia del efecto de la administración crónica de CORT sobre la memoria, proviene de trabajos realizados en el paradigma de aprendizaje espacial. Y las conclusiones más relevantes en torno a este tema, se relacionan con el grado de daño hipocampal producido por el exceso de GC. Dachir, Kadar, Robinzon y Levy (1993) encontraron por primera vez un deterioro conductual relacionado con cambios morfológicos del hipocampo, producidos como consecuencia de la administración

crónica de CORT. En este trabajo las ratas recibieron durante 9 semanas un implante subcutáneo de CORT y luego se las entrenó en un laberinto radial de ocho brazos. La administración prolongada de CORT produjo un deterioro del desempeño, cometieron más errores en la prueba, realizaron menos entradas al brazo correcto, y tardaron más tiempo en completar la tarea. En el mismo sentido, el implante subcutáneo de CORT durante 3 meses también deterioró el aprendizaje espacial en un laberinto de ocho brazos (Endo, Nishirnura & Kimura, 1996). Los animales que tenían niveles elevados de CORT mostraron un desempeño más pobre en la adquisición que los animales control, y tardaron una mayor cantidad de ensayos en aprender la tarea.

Luine, Villegas, Martinez y McEwen (1994) realizaron un trabajo para estudiar el efecto de la elevación prolongada de los GC sobre la memoria, pero en este caso, produjeron la liberación de CORT exponiendo a los animales a un estresor (restricción física durante varias horas). Se encontró que 21 días de restricción física producía un deterioro en el desempeño espacial utilizando un laberinto de ocho brazos. Estos autores también estudiaron el efecto de la ingestión crónica de CORT sobre la memoria espacial, utilizando ese laberinto. La ingestión de la hormona durante 8 semanas produjo un pequeño deterioro en el desempeño de algunos animales (Luine, Spencer & McEwen, 1993). Por otro lado, se sabe que la administración durante 21 días produce atrofia en las dendritas de las neuronas piramidales de la región CA3 del hipocampo (Watanabe, Gould & McEwen, 1992; Woolley, Gould & McEwen, 1990). En otro trabajo, Luine, Martinez, Villegas, Magariños y McEwen (1996) encontraron que la exposición repetida a un estresor (6 horas de restricción física) durante 7 días, no produjo efectos sobre la memoria espacial en un laberinto de ocho brazos. Sin embargo, 13 días de restricción física produjo un aumento del desempeño en la tarea espacial. También se examinó el efecto de este tipo de estrés sobre las neuronas piramidales de la región CA3 del hipocampo, pero la restricción física no produjo efectos sobre la morfología

dendrítica del hipocampo. De este conjunto de resultados, los autores concluyen que mientras no haya cambios en la morfología de las dendritas del hipocampo, la restricción física durante 13 días produce un aumento en el desempeño, si bien no logran explicar el mecanismo de esta facilitación. En cambio, la exposición al estresor durante 21 días produce el efecto opuesto.

En relación al efecto de la administración crónica de CORT sobre otras tareas que evalúan aprendizaje espacial, los resultados son contradictorios. La administración de inyecciones diarias de CORT durante 8 semanas, produjo un deterioro de la conducta de alternancia espontánea en un laberinto en T (Bardgett, Taylor, Csernansky, Neweomer & Nock, 1994). En este trabajo, los animales presentaron cambios funcionales característicos de la exposición prolongada al estrés, como por ejemplo, la pérdida del peso corporal. Sin embargo, estos animales no mostraron pérdida de las neuronas hipocampales. En conjunto, estos resultados indicarían que los comportamientos dependientes del hipocampo (como el procesamiento de la información espacial) podrían afectarse por la elevación prolongada de GC, sin que necesariamente estén presentes cambios morfológicos. Por otro lado, una característica interesante de este estudio es que la administración de CORT continuó durante el momento de la prueba, de manera que no se evaluaron los efectos del tratamiento en ausencia de la droga.

En otro trabajo, la administración de CORT durante 3 meses no afectó la memoria espacial en un laberinto acuático de Morris, en ratas de 5 meses de edad. Sin embargo, este tratamiento deterioró el aprendizaje espacial en ratas maduras de 12 meses de edad (Bodnoff, *et al.*, 1995). Según los autores, los resultados hallados se deben a que el tratamiento crónico con CORT no produjo pérdida neuronal en el hipocampo en las ratas jóvenes, mientras que sí afectó la plasticidad en las ratas maduras. Estos datos sugieren que el deterioro en el aprendizaje debe ir acompañado por un déficit neuronal.

En otro trabajo Coburn-Litvak, Pothakos-Tata, McCloskey y Anderson (2003) estudiaron el efecto de la elevación crónica de CORT en dos tareas de memoria espacial en un laberinto en Y, y en un laberinto de Barnes. La administración de CORT durante 21 días no deterioró la memoria de trabajo espacial en ninguna de las dos tareas. Sin embargo, se produjo un deterioro de la información adquirida en los ensayos previos en los animales que recibieron CORT, en comparación con los controles, que presentaron una mejora a lo largo de los ensayos. La memoria de trabajo espacial, en un laberinto en Y, solamente se afectó luego de 56 días de la administración de la droga (donde el daño hipocampal, los órganos y el peso corporal se vieron más afectados).

En otra clase de aprendizaje asociativo, Bisagno, *et al.*, (2000) encontraron que el implante subcutáneo de CORT durante 22 días, produjo un deterioro significativo del aprendizaje en una tarea de evitación inhibitoria. Los animales que recibieron la droga presentaron latencias significativamente menores para saltar al compartimiento oscuro, en comparación con los controles. En este trabajo, los animales tratados con CORT presentaron, además, atrofia de las glándulas adrenales y pérdida de peso corporal. La administración crónica de la hormona también produjo una hiporegulación de los receptores de GC y un decremento de las neuronas CA3 del hipocampo.

Intensidad del evento aversivo

El efecto agudo de los GC sobre la memoria depende de la intensidad del evento aversivo utilizado (De Quervain, *et al.*, 1998). El efecto modulador de la CORT requiere que los niveles plasmáticos de esta hormona alcancen los liberados durante una situación de estrés moderado. Cuando la elevación es crónica, se produce un efecto similar. Coll-Andreu, Marti-Nicolovius y Morgado-Bernal (1991) realizaron un trabajo para estudiar el efecto del aumento de los GC

sobre un condicionamiento de evitación activa. En este caso, se inducía el estrés colocando los animales sobre una plataforma sumergida en agua inmediatamente después de cada sesión de entrenamiento (5 sesiones diarias de 10 ensayos cada una). Estos autores encontraron que si las ratas se colocaban sobre la plataforma durante 5 y 6 horas, se facilitaba la adquisición de la tarea. Sin embargo, si sólo permanecían 3 horas sobre la plataforma, este efecto no se encontraba. Es decir, el efecto facilitador de la liberación de CORT sobre la memoria también depende de la duración o magnitud del tratamiento. Los resultados de este trabajo son acordes a lo hallado con la liberación aguda de CORT. Faltarían aun otros estudios que confirmen este hallazgo.

Momento de administración

El efecto de los GC sobre la memoria depende también del momento en que se administran o liberan. La mayoría de los estudios realizados utilizan como procedimiento la administración de CORT durante días, semanas y meses antes de comenzar con la tarea de aprendizaje o memoria. El objetivo de estos trabajos es poder evaluar el efecto de la elevación prolongada de GC (más allá de los efectos inmediatos de la droga) y las consecuencias dañinas que estas hormonas tienen sobre el organismo. Si bien existen escasos datos en la literatura, Thompson, *et al.*, (2004) encontraron que los efectos de la administración repetida de CORT sobre la memoria, dependieron del momento en que la hormona se administró. En este estudio, las ratas recibieron la administración de CORT durante 5,5 días y luego se entrenaban en un condicionamiento contextual del miedo. La prueba de retención se realizó 6 días después y se encontró que las ratas tratadas con CORT mostraban más respuestas de congelamiento, en comparación con los controles. Sin embargo, cuando se realizaba el condicionamiento antes de la administración repetida de la hormona, no hubo ningún efecto sobre el aprendizaje. Estos datos sugieren que la administración repetida de CORT, antes del condicionamiento, facilita la

adquisición de la memoria, mientras que si la CORT se administra luego de la consolidación, no aumenta la memoria.

Las conclusiones más relevantes en torno a este tema se relacionan con el grado de daño hipocampal que produce el exceso de GC. La elevación crónica de CORT deteriora el desempeño de los animales en una serie de tareas tales como un laberinto radial de ocho brazos (Luine, *et al.*, 1993; Luine, *et al.*, 1994), alternancia espontánea en un laberinto en T (Bardgett, *et al.*, 1994) y en un aprendizaje de evitación inhibitoria (Bisagno, *et al.*, 2000). Sin embargo, el tiempo al que los animales fueron sometidos a la elevación crónica de CORT varía en los diferentes trabajos, así como también varía el daño hipocampal ocasionado, y en algunos casos, el deterioro de la memoria se encuentra acompañado de un déficit neuronal, mientras que en otros no.

En resumen, los datos provenientes de los estudios sobre estrés crónico señalan que tanto la exposición prolongada al estrés como el exceso de GC producen diversos efectos sobre la memoria. Estos efectos dependen del grado de daño hipocampal ocasionado por la liberación repetida de estas hormonas, del modo de liberación (endógena, sistémica e intracerebral) y de las características específicas de la tarea de aprendizaje.

CONCLUSIONES

Las hormonas adrenales, como la adrenalina y los GC, se liberan durante situaciones que poseen contenido emocional. En el presente trabajo se revisaron diferentes estudios que muestran que la acción de estas hormonas es una de las claves para comprender las relaciones entre memoria y emociones (McGaugh & Roozendaal, 2002; Roozendaal, 2000). En el mismo sentido, la administración de tales hormonas inmediatamente antes o después de una tarea de aprendizaje, modula el recuerdo de esta experiencia (Beylin & Shors, 2003; Cahill, *et al.*,

1994; Cordero & Sandi, 1998; Hui, *et al.*, 2004; Micheau, *et al.*, 1981; Okuda, *et al.*, 2004; Pugh, *et al.*, 1997; Roozendaal, *et al.*, 1999; Zorawsky & Killcross, 2002).

El efecto de estas hormonas sobre la memoria va a variar si su aumento es agudo; o si por el contrario, se produce una elevación permanente de los GC, como en el estrés crónico. Los hallazgos mencionados a lo largo de este trabajo, indican que la duración de los niveles de estrés es uno de los factores que más afecta los procesos cognitivos. Se encontró que de acuerdo a los niveles de GC presentes en los organismos, estas hormonas van a potenciar la memoria, o por el contrario, provocar un daño severo en el organismo, tanto a nivel comportamental como neuroanatómico.

La administración exógena de GC en humanos y en animales, inmediatamente después del entrenamiento, facilita la memoria de eventos emocionalmente significativos, pero no actúa sobre el recuerdo de los neutros (Buchanan & Lovallo, 2001; Flood, *et al.*, 1978; Kovacs, *et al.*, 1977; Roozendaal & McGaugh, 1996; Roozendaal, *et al.*, 1999). Este efecto depende de la intensidad del evento aversivo que se utilice en la situación de entrenamiento. Las hormonas adrenales deben alcanzar niveles plasmáticos similares a los liberados durante una situación de estrés moderado para que se produzca un efecto modulador sobre la memoria (De Quervain, *et al.*, 1998). De la misma manera, la curva de dosis respuesta de esta hormona también 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.

El efecto de los GC sobre la memoria de un evento aversivo depende del momento de administración de la droga. Los GC deben administrarse inmediatamente después de la situación de entrenamiento para que faciliten la consolidación de la memoria (Beylin & Shors, 2003; Cordero & Sandi, 1998; Hui, *et al.*, 2004; Micheau, *et al.*, 1981; Okuda, *et al.*, 2004; Pugh, *et al.*, 1997; Roozendaal, *et al.*, 1999; Zorawsky & Killcross, 2002). Si la información ya fue consolidada, la CORT no participa en la memoria de los eventos (Thompson, *et al.*, 2004). Por otro lado, la droga deteriora el desempeño si se administra inmediatamente antes de una prueba de retención (Okuda, *et al.*, 2004; Roozendaal, *et al.*, 2004).

Los niveles de GC elevados crónicamente producen la supresión del eje HPA y una hiporegulación de los receptores de GC (McEwen & Sapolsky, 1995). Esta elevación prolongada de los GC también puede producir cambios neuroanatómicos en el hipocampo, tales como atrofia de las neuronas piramidales CA3 o pérdida neuronal (Bisagno, *et al.*, 2000). La elevación crónica de CORT produce un deterioro en diversas tareas de aprendizaje espacial y de condicionamiento aversivo. Este deterioro sobre la memoria está relacionado con la duración de la exposición repetida al estrés. En muchos casos, el deterioro cognitivo se encuentra asociado al daño hipocampal y a la pérdida neuronal que se producen como consecuencia de la elevación prolongada de las hormonas del estrés.

REFERENCIAS

- Bardgett, M. E., Taylor, G. T., Csernansky, J. G., Neweomer, J. W. & Nock, B. (1994). Chronic corticosterone treatment impairs spontaneous alternation behavior in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 1 (2), 186-190.
- Bentosela, M., Ruetti, E., Muzio, R. N., Mustaca, A. E. & Papini, M. R. (2006). Administration of corticosterone after the first downshift trial enhances consummatory successive negative contrast. *Behavioral Neuroscience*, 120 (2), 371-376.
- Beylin, A. V. & Shors, T. J. (2003). Glucocorticoids are necessary for enhancing the acquisition of associative memories after acute stressful experience. *Hormones and Behavior*, 43 (1), 124-131.
- Bisagno, V., Ferrini, M., Ríos, H., Zieher, L. M. & Wikinski, S. I. (2000). Chronic corticosterone impairs inhibitory avoidance in rats: Possible link with atrophy of hippocampal CA3 neurons. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 66 (2), 235-240.

- Bodnoff, S. R., Humphreys, A. G., Lehman, J. C., Diamond, D. M., Rose, G. M. & Meaney, M. J. (1995). Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *The Journal of Neuroscience*, *15* (1), 61-69.
- Bradley, M. M., Greenwald, M. K., Petry, M. C. & Lang, P. J. (1992). Remembering pictures: Pleasure and arousal in memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *18* (2), 379-390.
- Buchanan, T. W. & Lovallo, W. R. (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, *26*, 307-317.
- Cahill, L., Gorski, L. & Le, K. (2003). Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: Interaction with the degree of arousal at encoding. *Learning & Memory*, *10*, 270-274.
- Cahill, L.; Prins, B., Weber, M. & McGaugh, J.L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events, *Nature*, *371*, 702-704.
- Christianson, S. A. (1992). Emotional stress and eyewitness memory: A critical review. *Psychological Bulletin*, *112* (2), 284-309.
- Coburn-Litvak, P.S., Pothakos-Tata, D.A., McCloskey, D.P. & Anderson, B.J. (2003). Chronic administration of corticosterone impairs spatial reference memory before spatial working memory in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, *80*, 11-23.
- Coll-Andreu, M., Marti-Nicolovius, M. & Morgado-Bernal, I. (1991). Facilitation of shuttle-box avoidance by the platform method: Temporal effects. *Physiology & Behavior*, *49* (6), 1211-1215.
- Coover, G. D., Goldman, L. & Levine, S. (1971). Plasma corticosterone increases produced by extinction of operant behavior in rats. *Physiology and Behavior*, *6*, 261-263.
- Cordero, M. I., & Sandi, C. (1998). A role for brain glucocorticoid receptors in contextual fear conditioning: dependence upon training intensity. *Brain Research*, *786*, 11-17.
- Cordero, M. I., Merino, J. J. & Sandi, C. (1998). Correlational relationship between shock intensity and corticosterone secretion on the establishment and subsequent expression of contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, *112* (4), 885-89.
- Cordero, M. I., Venero, C., Kruyt, N. D. & Sandi, C. (2003). Prior exposure to a single stress session facilitates subsequent contextual fear conditioning in rats: Evidence for a role of corticosterone. *Hormones and Behavior*, *44* (4), 338-345.
- Dachir, S., Kadar, T., Robinzon, B. & Levy, A. (1993). Cognitive deficits induced in young rats by long-term corticosterone administration. *Behavioral and Neural Biology*, *60* (2), 103-109.
- De Kloet, E. R., Oitzl, M. S. & Joëls, M. (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends of Neuroscience*, *22*, 422-426.
- De Quervain, DJ-F., Roozendaal, B. & McGaugh, J. L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, *394*, 787-790.
- Dolcos, F., Labar, K. S. & Cabeza, R. (2004). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron*, *42* (5), 855-863.
- Endo, Y., Nishimura, J. I. & Kirnura, F. (1996). Impairment of maze learning in rats following long-term glucocorticoid treatments. *Neuroscience Letters*, *203* (3), 199-202.
- Flood, J. F., Vidal, D., Bennett, E. L., Orme, A. E., Vasquez, S. & Jarvik, M. E. (1978). Memory facilitating and anti-amnesic effects of corticosteroids. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *8* (1), 81-8.
- García, J. & Koelling, R.A. (1966). Relation of cue to consequence in avoidance learning. *Psychonomic Science*, *4*, 123-124.
- Gold, P. E. & Van Buskirk, R. B. (1975). Facilitation of time dependent memory processes with post trial epinephrine injections. *Behavioral Biology*, *13* (2), 145-153.
- 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.
- Hui, I. R., Hui, G. K., Roozendaal, B., McGaugh, J.L. & Weinberger, N.M. (2006). Posttraining handling facilitates memory for auditory-cue fear conditioning in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, *86*, 160-163.
- Kovacs, G. L., Telegdy, G. & Lissák, K. (1977). Dose-dependent action of corticosteroids on brain serotonin content and passive avoidance behavior. *Hormones and Behavior*, *8* (2), 155-165.
- Luine, V. N., Spencer, R. L. & McEwen, B. S. (1993). Effects of chronic corticosterone ingestion on spatial memory performance and hippocampal serotonergic function. *Brain Research*, *616* (1-2), 65-70.
- Luine, V., Villegas, M., Martinez, C. & McEwen, B. S. (1994). Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Research*, *639* (1), 167-170.
- Luine, V., Martinez, C., Villegas, M., Magariños, A. M. & McEwen, B. S. (1996). Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance. *Physiology & Behavior*, *59* (1), 27-32.

- McEwen, B. S. & Sapolsky, R. M. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 205–216.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory—a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
- McGaugh, J. L. & Roozendaal, B. (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 205-210.
- Micheau, J. Destrade, C. & Soumireu-Mourat, B. (1981). Intraventricular corticosterone injection facilitates memory of an appetitive discriminative task in mice. *Behavioral and Neural Biology*, 31 (1), 100-104.
- Micheau, J. Destrade, C. & Soumireu-Mourat, B. (1984). Time-dependent effects of posttraining intrahippocampal injections of corticosterone on retention of appetitive learning tasks in mice. *European Journal of Pharmacology*, 106 (1), 39-46.
- Okuda, S., Roozendaal, B. & McGaugh, J. L. (2004). Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *PNAS*, 101, 853-858.
- Pugh, C. R., Tremblay, D., Fleshner, M. & Rudy, J. W. (1997). A selective role for corticosterone in contextual-fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 111, 503-511.
- Rodríguez, S. M., Schafe, G. E. & LeDoux, J. E. (2004). Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron*, 44, 75-91.
- Roozendaal, B. (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25 (3), 213-238.
- Roozendaal, B. & McGaugh, J. L. (1996). Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiology of learning and memory*, 65 (1), 1-8.
- Roozendaal, B., Williams, C. L. & McGaugh, J. L. (1999) Glucocorticoid receptor activation in the rats nucleus of the solitary tract facilitates memory consolidation: implication of the basolateral amygdala. *European Journal of Neuroscience*, 11, 1317-1323.
- Roozendaal, B., de Quervain, D. J. F., Schelling, G. & McGaugh, J. L. (2004). A systemically administered B-adrenoceptor antagonist blocks corticosterone-induced impairment of contextual memory in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 81, 150-154.
- Sainio, E. L., 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.
- Sandi, C. & Rose, S. P. R. (1994). Corticosterone enhances long-term memory in one day-old chicks trained in a weak passive avoidance learning paradigm. *Brain Research*, 647, 96-112.
- Sandi, C., Loscertales, M. & Guanza, C. (1997). Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *European Journal of Neuroscience*, 9, 637–642.
- Sandi, C., Venero, C. & Cordero, M. I. (2001). *Estrés, memoria y trastornos asociados*. Editorial Ariel Neurociencia.
- Sapolsky, R. M. (1987). Glucocorticoids and hippocampal damage. *TINS*, 1 (9), 346-349.
- Thompson, B. L., Erickson, K., Schulkin, J. & Rosen, J. B. (2004). Corticosterone facilitates retention of contextually conditioned fear and increases CRH mRNA expression in the amygdala. *Behavioural Brain Research*, 149, 209-215.
- Watanabe, Y., Gould, E. & McEwen, B. S. (1992). Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Research*, 588, 341.
- Woolley, C. S., Gould, E. & McEwen, B. S. (1990). Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Research*, 531 (1-2), 225-231.
- Zorawski, M. & Killcross, S. (2002). Posttraining glucocorticoid receptor agonist enhances memory in appetitive and aversive Pavlovian discrete-cue conditioning paradigms. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 458-464.

Recepción: Marzo de 2008

Aceptación final: Septiembre de 2008