

ESTRÉS Y FUNCIÓN COGNITIVA:  
EL PAPEL DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN  
PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

M. Isabel Cordero y Carmen Sandi

Facultad de Psicología, UNED

**Resumen:** La transferencia de la información a una memoria duradera requiere la realización de un proceso de "toma de decisión" a nivel neural, que determine la relevancia de los contenidos que han de almacenarse en la memoria a largo plazo. Los sistemas fisiológicos implicados en la respuesta del organismo al estrés aparecen como potenciales moduladores de los procesos de formación de memoria. Entre estos sistemas, las acciones centrales de los corticosteroides -productos finales de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal- han sido señaladas, en recientes estudios, como uno de los mecanismos implicados en la formación de memorias duraderas. Actuando a través de receptores específicos, estas hormonas son capaces de modular distintos aspectos de plasticidad neural y conductual. En el presente trabajo, se lleva a cabo una revisión sobre el papel que, en ciertos procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria, representan los glucocorticoides, como el cortisol o la corticosterona.

**Palabras Clave:** Glucocorticoides; Aprendizaje; Memoria; Emoción; Estrés

**Abstract:** Long-term memory storage is a selective process whereby a decision is made, at the neural level, about the type of information available at a learning experience that should be preserved in memory. The physiological systems involved in the organisms' response to stress appear as potential modulators of memory formation. In particular, recent studies have indicated that the central actions of corticosteroids -the final products of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation- are one of the mechanisms implicated in the formation of enduring memories. By acting through specific receptors, these hormones are able to modulate different aspects of neural and behavioural plasticity. In this work, we review the role of glucocorticoids (cortisol or corticosterone, depending on the animal specie) on certain cognitive processes, such as learning and memory formation.

**Key words:** Glucocorticoids; Learning; Memory; Emotion; Stress

**Title:** *Stress and cognitive function:*

*The role of glucocorticoids in learning and memory*

## Introducción

Si intentamos recordar acontecimientos de nuestro pasado, es fácil darse cuenta de que mientras algunos datos afloran rápidamente al recuerdo, otros se resisten a acceder al mismo, aún en contra de nuestra voluntad.

Incluso de una misma experiencia en la que participaron distintas personas, no todas recuerdan los mismos detalles. ¿Qué es lo que condiciona que una determinada información sea almacenada en la memoria? ¿Por qué algunos hechos se aprenden rápidamente y pueden quedar almacenados durante amplios períodos de tiempo, mientras que otros requieren un gran esfuerzo para ser almacenados, y en algunos casos su in-

\* Dirigir la correspondencia a: Dra. Carmen Sandi, Dept. de Psicobiología, Universidad Nacional de Educación a Distancia, Ciudad Universitaria s/n, 28040 Madrid.  
E-mail: csandi@cu.uned.es

© Copyright 1998: de los Editores de **Ansiedad y Estrés**  
Artículo recibido: 17-9-97; Aceptado: 17-1-98.

formación se pierde o es de difícil recuperación?

Numerosos investigadores, desde distintas ramas de la Neurociencia, han concentrado sus esfuerzos para intentar dar alguna explicación a estas preguntas. En los últimos años, ha crecido el interés por la influencia que, sobre la formación de la memoria, ejercen aspectos tales como el estrés, la motivación, la emoción o la personalidad.

Algunas vivencias dotadas con cierta carga emocional (si bien no excesiva) son fácilmente recordadas, como por ejemplo acontecimientos de impacto nacional como un golpe de estado o el asesinato de un dirigente. Por tanto, el contenido emocional asociado a una determinada experiencia parece de particular importancia para el almacenamiento de la información sobre la misma. En torno a esta idea se han ido formulando una serie de hipótesis que consideran que, entre los posibles sistemas moduladores de la memoria, las hormonas liberadas en respuesta al estrés, o al contenido emocional implícito en un aprendizaje, podrían considerarse como críticas (McEwen y Sapolsky, 1995), y se ha propuesto la participación especial de ciertas áreas cerebrales, entre las que representarían un papel principal el hipocampo y el complejo amigdalino (Cahill y McGaugh, 1996).

### **Sistemas fisiológicos implicados en la respuesta del organismo al estrés**

Para resolver una situación de estrés, los organismos desarrollan una importante activación psicofisiológica, que fue descrita por Hans Selye (1956; 1980) como el *Síndrome General de Adaptación*. En él, distinguió 3 fases consecutivas: (a) *Reacción de alarma*: en la que se produciría una hiperactivación del sistema nervioso simpático con la subsiguiente secreción de adrena-

lina y noradrenalina, cuya finalidad sería la de movilizar los recursos corporales para emitir una respuesta de ataque o huida. En caso que la situación no fuera resuelta en esta fase, se pasaría a la segunda fase; (b) *Fase de resistencia*: caracterizada por un elevado nivel de activación, aunque menor que en la fase anterior, que facilitaría al organismo lograr una mejor adaptación a los estresores. En este caso serían los glucocorticoides, productos finales del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, las hormonas principalmente implicadas, dado que proporcionan al organismo fuentes de energía de fácil movilización. Durante este período, se produce la supresión de las funciones orgánicas relacionadas con la conducta sexual y reproductora. Si incluso esta fase resultara insuficiente para lograr una adaptación, tras agotarse las reservas de energía, el sujeto pasaría a la última fase; (c) *Fase de agotamiento*, en la que el sujeto no dispone de recursos, ni de capacidad de activación, produciéndose una serie de alteraciones físicas y psicológicas capaces de interrumpir la homeostasis de modo irreversible e incluso letal.

Una de las áreas cerebrales que representa un papel predominante en los mecanismos neuronales encargados de mantener la homeostasis del organismo es el hipotálamo. Este área cerebral, de pequeño tamaño (en el encéfalo humano es menor del 1%) integra las aferencias que recibe de otras áreas cerebrales (fundamentalmente de la corteza cerebral, el complejo amigdalino y algunas partes de la formación reticular), generando una respuesta unificada a través de sus dos principales sistemas efectores: el *sistema nervioso autónomo* y el *sistema endocrino*.

El sistema nervioso autónomo actúa a través de dos divisiones principales: el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático, cuyas funciones en

algunos aspectos son antagónicas, bien excitando o inhibiendo los órganos que inervan. En esta revisión nos centraremos en el otro sistema implicado en la respuesta fisiológica al estrés, el sistema neuroendocrino y, en particular, en los productos finales -los corticosteroides- de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Dichos corticosteroides, entre los que se incluyen fundamentalmente el cortisol o la corticosterona (dependiendo de la especie animal) y la aldosterona, se sintetizan y liberan en las glándulas suprarrenales.

Debido a su naturaleza lipofílica, los corticosteroides atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, accediendo al cerebro, donde ejercen sus acciones en aquellas células que presentan receptores para estas hormonas. Estos receptores, denominados receptor de tipo I o mineralocorticoide y receptor de tipo II o glucocorticoide, se encuentran localizados en altas concentraciones en la mayor parte de las estructuras cerebrales que se han implicado en la regulación de la conducta emocional y en procesos de aprendizaje y memoria (LeDoux, 1993). El hecho de que los corticosteroides sean capaces de llegar al cerebro y unirse a receptores específicos dota a estas hormonas de propiedades funcionales que las identifican como candidatos idóneos para la modulación cognitiva en situaciones de estrés. Así pues, de especial interés son los hallazgos que relacionan los corticosteroides con la modulación de la síntesis de proteínas implicadas en procesos de plasticidad neural (Dokas, Schlatter y Barr, 1994; Nichols y Finch, 1994), entre las que se incluyen ciertas glicoproteínas, como las moléculas de adhesión celular neural, que participan en el almacenamiento de la información en memorias duraderas (Sandi, Rose, Mileusnic y Lancashire, 1995; Venero, Guaza y Sandi, 1996).

### **Estrés y función Cognitiva. Papel de los glucocorticoides**

Papez, en 1937, propuso al sistema límbico como sustrato subcortical de las emociones y, puesto que el hipocampo es una estructura que conecta recíprocamente con áreas de este sistema y con estructuras superiores, especuló que la cognición y la emoción se afectarían mutuamente. Esta idea generó, en décadas posteriores, un gran número de investigaciones dirigidas a estudiar las relaciones entre emoción y cognición, tanto en animales como en humanos.

La transferencia de una información determinada a una memoria duradera es un proceso selectivo que requiere realizar decisiones sobre (i) qué información es más relevante y debe ser conservada en la memoria, seleccionándola entre toda la información disponible durante la experiencia de aprendizaje, y (ii) la fuerza con que la información seleccionada debe ser almacenada (Sandi y cols., 1997). Este proceso se realiza durante el periodo de 'consolidación', que tiene lugar durante las horas subsiguientes al aprendizaje, y es susceptible de ser influido por algunas manipulaciones experimentales, como intervenciones farmacológicas que interfieran con la acción de ciertos tipos de neurotransmisores y hormonas (McGaugh, 1989).

#### *Plasticidad sináptica y glucocorticoides*

Las formulaciones teóricas realizadas por Donald Hebb, en 1949, que hipotetizaban que el almacenamiento de la memoria en mamíferos se realizaría a través de cambios perdurables en la conectividad sináptica entre neuronas activas en el momento del aprendizaje, han impulsado, en las últimas décadas, la investigación de los procesos de plasticidad sináptica en relación al aprendizaje y la memoria (para una revisión, ver Maren y Baudry, 1995). Un amplio número de trabajos, realizados tanto en

humanos como en primates y roedores, han coincidido en señalar al hipocampo como un área de crucial importancia en la formación de nuevos recuerdos. En 1973, Bliss y Lømo desarrollaron un modelo experimental electrofisiológico, la potenciación a largo plazo o LTP (del inglés *long-term potentiation*), que ejemplificaba los criterios de plasticidad sináptica hipotetizados por Hebb para explicar los procesos de memoria. Mediante la aplicación de una serie de estímulos breves de alta frecuencia en una de las vías neurales del hipocampo, estos autores observaron que se producía una intensificación de la fuerza sináptica en dicha vía, la cual podía mantenerse durante días e incluso semanas.

Las primeras evidencias indirectas indicativas de que los glucocorticoides podrían modular procesos neurales implicados en funciones cognitivas, se obtuvieron en el hipocampo, en un modelo análogo a la LTP, conocido como PBP (del inglés *primed burst potentiation* que podría traducirse como “potenciación preparada de trenes de espigas”) (Bennett, Diamond, Fleshner y Rose, 1991). A continuación, una serie de estudios llevados a cabo en estos dos modelos de potenciación sináptica (LTP y PBP) mostraron que los corticosteroides modulan, siguiendo un efecto en U-invertida, la expresión de estos fenómenos. Así, tanto la eliminación de los glucocorticoides endógenos, como concentraciones elevadas de los mismos, resultan en la supresión de dicha potenciación en la transmisión hipocampal, mientras que concentraciones correspondientes a niveles basales o de moderada activación facilitan la plasticidad sináptica (ver revisión en Lupien y McEwen, 1997).

#### *Glucocorticoides, aprendizaje y memoria*

En los últimos años, un número creciente de trabajos han focalizado su atención en el

papel que desempeñan las hormonas corticosteroideas en la consolidación de la información adquirida en una memoria a largo plazo. Por ejemplo, utilizando un modelo de aprendizaje de evitación pasiva en pollos de 1 día de edad (Cherkin, 1969), se ha propuesto a las acciones cerebrales de la corticosterona como uno de los mecanismos que participan en el establecimiento de la formación de la memoria a largo plazo. Dicho modelo se basa en la tendencia innata que muestran los pollos, en los primeros días postnatales, a picotear pequeños objetos brillantes que aparecen en su entorno. La prueba consiste en la presentación de una bolita, o cuenta, impregnada en una sustancia aversiva de sabor amargo -el metilantranilato- que desencadena en los pollos una respuesta de claro rechazo y miedo al picotearla. Estos pollos son capaces de formar una memoria duradera de dicho evento, evitando picotear, en sucesivas presentaciones, cualquier bolita seca de características similares a la utilizada en el entrenamiento. Las siguientes evidencias experimentales han implicado a los glucocorticoides en la formación de la memoria para dicha prueba: (i) la administración intracerebral de antagonistas específicos para cada uno de los dos tipos de receptores intracelulares de corticosteroides impidió la retención a largo plazo de la respuesta de evitación (Sandi y Rose, 1994a); (ii) la administración intracerebral de corticosterona, hasta sesenta minutos después del entrenamiento, facilitó el desarrollo de la memoria a largo plazo en una modificación de la tarea de aprendizaje (entrenamiento con el estímulo gustativo aversivo diluido) que generalmente sólo se recuerda durante unas pocas horas (Sandi y Rose, 1994b); (iii) las diferencias que se producen en el almacenamiento de la memoria a largo plazo como consecuencia del entrenamiento de los pollos con diferentes intensidades

del estímulo incondicionado utilizado en las versiones estándar y débil del aprendizaje de evitación pasiva (estímulo gustativo concentrado fuertemente aversivo versus diluido), muestran una relación con la liberación de corticosterona inducida durante la fase de entrenamiento; es decir, sólo los pollos entrenados con el estímulo fuertemente aversivo (que son los que forman una memoria a largo plazo en un alto porcentaje, alrededor del 80%), muestran incrementados sus niveles de corticosterona después del entrenamiento, mientras que los entrenados en el estímulo débil (los cuales no retienen la información a largo plazo) muestran valores de corticosterona similares a los pollos control (sin entrenamiento) (Sandi y Rose, 1997).

Evidencias similares se han presentado en ratas en modelos de aprendizaje dependientes del hipocampo, como el aprendizaje de orientación espacial en el laberinto acuático de Morris (Morris, Garrud, Rawlins y O'Keefe, 1982). En esta prueba, se coloca a las ratas en una piscina circular donde deben aprender a encontrar una plataforma sumergida e invisible, mediante la orientación espacial a través de claves visuales situadas en distintos puntos del entorno. Oitzl y de Kloet (1992) mostraron que tanto los animales a los que se les había practicado una adrenalectomía (extirpación de las glándulas suprarrenales), como aquellos a los que se les había administrado intracerebroventricularmente (i.c.v.) antagonistas de uno de los dos tipos de receptores intracelulares de corticosteroides, mostraban alteraciones en la ejecución de esta tarea. Posteriormente, Sandi y cols. (1997) observaron que la consolidación de la información espacial es dependiente de la intensidad del estímulo utilizado en el entrenamiento; es decir, la temperatura del agua de la piscina en la que se entrenó a las ratas. Así, ratas entrenadas a

19 °C mostraron una mayor velocidad en la adquisición (a lo largo de los días de aprendizaje), y mejor retención a largo plazo, que aquellas que habían sido entrenadas a 25 °C. La ejecución de las ratas entrenadas con agua a 25 °C se mejoraba cuando se les administraba corticosterona inmediatamente después del entrenamiento. Además, al igual que en el modelo de los pollos, se aportaron evidencias fisiológicas del papel de la corticosterona en el fortalecimiento de la información almacenada durante el periodo de consolidación. Así, se observó que los niveles circulantes de corticosterona inmediatamente después del entrenamiento eran significativamente mayores en las ratas entrenadas a 19°C que en el grupo de las ratas entrenadas a 25 °C.

Un paradigma de aprendizaje óptimo para estudiar los mecanismos neurales a través de los cuales se forma y almacena la memoria emocional, así como para estudiar las bases neurales subyacentes a algunos trastornos psiquiátricos, como la ansiedad, fobias o el trastorno por estrés postraumático es el condicionamiento del miedo (LeDoux, 1995; Davis, 1992; Öhman, 1992; Fanselow, 1994). Algunas de sus características le hacen especialmente atractivo para el estudio de la memoria: su rápida adquisición (Fanselow y cols. 1979); su perdurabilidad dada su dificultad de extinción, e incluso la facilidad de recuperación una vez extinguido (Jacobs, 1988); así como el hecho de que las técnicas utilizadas en animales también sean factibles de ser aplicadas en humanos.

Investigaciones recientes han mostrado la implicación de los corticosteroides en el condicionamiento del miedo al contexto en ratas. Este modelo experimental consiste en la asociación de un contexto espacial con una situación aversiva (generalmente inducida por pequeñas descargas eléctricas). Una vez realizado el condicionamiento, los

animales muestran una característica respuesta de inmovilización cuando son nuevamente expuestos a dicho contexto en sucesivas ocasiones. Estudios realizados en ratas jóvenes (de 35 días de edad), por el grupo dirigido por J. Rudy en la Universidad de Boulder, Colorado, indicaron que: (i) la administración periférica de antagonistas para el receptor Tipo II o de glucocorticoides interfiere con el condicionamiento del miedo al contexto, incluso si se realiza después del entrenamiento; sin embargo, no afecta a otro tipo de condicionamiento del miedo que parece no ser dependiente del hipocampo (Kim y Fanselow, 1992; Phillips y LeDoux, 1994), como es el condicionamiento del miedo a un estímulo auditivo (Pugh, Fleshner y Rudy, 1997a); (ii) tanto en animales en los que se practicó una adrenalectomía (Pugh, Tremblay, Fleshner y Rudy, 1997b), como en los que se administró dehidroepiandrosterona (sustancia que actúa como un antiglucocorticoide funcional) (Fleshner, Pugh, Tremblay y Rudy, 1997), se impidió el desarrollo del condicionamiento del miedo al contexto, sin que se afectara el condicionamiento del miedo a un estímulo auditivo. La administración de corticosterona durante el periodo posterior al entrenamiento, permitió restaurar el efecto inducido por la adrenalectomía (Pugh y cols., 1997b).

Distintas evidencias experimentales han indicado, recientemente, que la retención a largo plazo del condicionamiento del miedo al contexto en ratas adultas también depende de una acción cerebral de los glucocorticoides. Cordero y Sandi (1998) han mostrado que la administración sistémica de corticosterona tras condicionar a los animales en condiciones de baja intensidad del estímulo incondicionado facilita el establecimiento de dicho condicionamiento. Además, la expresión de dicho condicionamiento en ratas entrenadas en condicio-

nes de descarga moderada, fue interferida por la administración intracerebroventricular de un antagonista de los receptores de Tipo II o glucocorticoides (Cordero y Sandi, 1998). Por último, se observó que la exposición al contexto, en distintos momentos de retención después del condicionamiento, induce una respuesta de secreción de corticosterona que muestra una relación tanto con la intensidad del estímulo estresor utilizado en el entrenamiento, como con la inhibición conductual realizada en la prueba de evaluación; es decir, a mayor intensidad del estímulo estresor, mayor intensidad de la futura reacción del animal tanto a nivel conductual como neuroendocrino, en caso de ser nuevamente expuesto al contexto donde vivió la experiencia estresante (Cordero, Merino y Sandi, 1998). Estos resultados podrían tener implicaciones para la comprensión de la dinámica de los procesos subyacentes a algunas de las consecuencias clínicas resultantes de la exposición a un suceso estresante y traumático en humanos (Friedman, Charney y Deutch, 1995). En este sentido, se han aportado recientemente evidencias en humanos que muestran una relación directa entre (la gravedad) el grado de exposición inicial al suceso traumático y la proporción de la disminución del volumen del hipocampo observados algunos años después (revisión realizada por Sapolsky, 1996).

## Conclusiones

En conjunto, los hallazgos experimentales revisados en este trabajo coinciden en señalar un papel determinante de la corticosterona en el establecimiento de la memoria para situaciones con un cierto contenido emocional o estresante. Así, la corticosterona es capaz de potenciar la formación de memoria en situaciones de entrenamiento débil (Sandi y Rose, 1994a; Sandi y cols.,

1997; Roozendaal y McGaugh, 1995; Cordero y Sandi, 1998) o en tareas de aprendizaje de tipo apetitivo (Micheau, Destrade y Soumireu-Mourat, 1985). Además, se ha logrado interferir en la formación de memoria a largo plazo mediante la administración i.c.v. de antagonistas de receptores de Tipo II o de glucocorticoides en distintas tareas de aprendizaje y en distintas especies de animales (de Kloet, de Koch, Schild y Veldhuis, 1988; Oitzl y de Kloet, 1992; Sandi y Rose, 1994b; Sandi, Venero y Guaza, 1996; Roozendaal y McGaugh, 1997a; Cordero y Sandi, 1998). Todos los datos presentados apoyan la hipótesis de que los niveles circulantes de corticosterona después del entrenamiento, mediante su interacción con los receptores centrales de glucocorticoides, modulan la “fuerza” con la que la memoria es tanto establecida como mantenida a largo plazo (Sandi y cols., 1997; Cordero y Sandi, 1998).

Distintos hallazgos señalan el hipocampo como un posible lugar de acción de los glucocorticoides en el almacenamiento de memorias de tipo emocional. En particular, se ha implicado este área en la formación de memorias de tipo espacial (Morris y cols., 1982; Oitzl y de Kloet, 1992; Roozendaal y McGaugh, 1997a) y contextual (Pugh y cols., 1997), observándose que la excitabilidad neuronal hipocámpal es particularmente sensible a la modulación realizada por los glucocorticoides (Jöels y de Kloet, 1992, 1994). Sin embargo, la participación de los glucocorticoides en el procesamiento y almacenamiento de la información, hay que contemplarla en un contexto integrador dentro del marco de interacciones de distintas áreas cerebrales (como el hipocampo, el complejo amigdalino, o la corteza cerebral) y de distintos sistemas fisiológicos (como los catecolaminérgicos, o los péptidos opioides).

## Referencias bibliográficas

- Bennett, M.C., Diamond, D.M., Fleshner, M. y Rose, G.M. (1991). Serum corticosterone level predicts the magnitude of hippocampal primed burst potentiation and depression in urethane-anesthetized rats. *Psychobiology*, 19, 301-307.
- Bliss, T.V.P. y Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate gyrus of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, 232, 331-356.
- Cahill, L. y McGaugh, J.L. (1996). Modulation of memory storage. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 237-242.
- Cordero, M.I. y 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. y Sandi, C. (1998). Correlational relationship between shock intensity and corticosterone secretion on the establishment and long-term retention of contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, en prensa.
- Cherkin, A. (1969). Kinetics of memory consolidation. Role of amnesic treatment parameters. *Proceedings of the National Academy of Science. USA*, 63, 1094-1101.
- Davis, M. (1992). The role of the amygdala in fear-potentiated startle: implications for animal models of anxiety. *Trends Pharmacology Science*, 13, 35-41.
- De Kloet, E.R., de Koch, S., Schild, V. y Veldhuis, H.D. (1988). Antiglucocorticoid RU38486 attenuates retention of a behavior and disinhibits the hypothalamic-pituitary-adrenal axis at different sites. *Neuroendocrinology*, 47, 109-115.
- Dokas, L.A., Schlatter, L.K. y Barr, C.S. (1994). Corticosteroid-induced proteins in brain. En E.R. de Kloet, E.C. Azmitia y P.W. Landfield (Eds.), *Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 746. Brain corticosteroid receptors. Studies on the mechanism, function and neurotoxicity of corticosteroid action* (pp.157-163). New York.

- Fanselow, M.S. (1994). Neural organization of the defensive behavior system responsible for fear. *Psychonomic Bulletin and Reviews*, *1*, 429-438.
- Fanselow, M.S. y Bolles, R.C. (1979). Naloxone and shock-elicited freezing in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *93*, 736-744.
- Fleshner, M., Pugh, C.R., Tremblay, D. y Rudy, J.W. (1997). DHE-S selectively impairs contextual-fear conditioning: support for the antigluocorticoid hypothesis. *Behavioral Neuroscience*, *111*, 512-517.
- Friedman, M.J., Charney, D.S. y Deutch A.Y. (Eds.) (1995). *Neurobiological and clinical consequences of stress. From normal adaptation to post-traumatic stress disorder*. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Hebb, D.O. (1949). *The organization of behavior*. New York, Wiley.
- Jacobs, H.E. (1988). Yes, behaviour analysis can help, but do you know how to harness it? *Brain Injury*, *2*, 339-346.
- Joëls, M. y de Kloet, E.R. (1992). Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *Trends in Neuroscience*, *15*, 25-30.
- Joëls, M. y de Kloet, E.R. (1994). Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the brain: implications for ion permeability and transmitter systems. *Progress in Neurobiology*, *43*, 1-36.
- Kim, J.J. y Fanselow, M.S. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, *256*, 675-676.
- LeDoux, J.E. (1993). Emotional memory systems in the brain. *Behavioral Brain Research*, *58*, 1-3: 69-79.
- LeDoux, J.E. (1995). Setting "Stress" into Motion: Brain mechanisms of stimulus Evaluation. En M.J. Friedman, D.S. Charney y A.Y. Deutch. (Eds), *Neurobiological and clinical consequences of stress. From normal adaptation to post-traumatic stress disorder* (pp. 125-130). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Lupien, S.J. y McEwen, B.S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*, *24*, 1-27.
- Maren, S. y Baudry, M. (1995). Properties and mechanisms of long-term synaptic plasticity in the mammalian brain: relationships to learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *63*, 1-18.
- McEwen, B.S. y Sapolsky, R.M. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, *5*, 205-216.
- McGaugh, J.L. (1989). Involvement of hormonal and neuro-modulatory systems in the regulation of memory storage. *Annual Review of Neuroscience*, *12*, 255-287.
- Micheau, J., Destrade, C. y Sourmireu-Mourat, B. (1985). Time-dependent effects of post-training intrahippocampal injections of corticosterone on retention of appetitive learning in mice. *European Journal of Pharmacology*, *106*, 39-46.
- Morris, R.G., Garrud, P., Rawlins, J.N.P. y O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, *297*, 681-683.
- Nichols, N.R. y Finch, C.E. (1994). Gene products of corticosteroid action in hippocampus. En E.R. de Kloet, E.C. Azmitia y P.W. Landfield (Eds.), *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 746. *Brain corticosteroid receptors. Studies on the mechanism, function and neurotoxicity of corticosteroid action* (pp.145-154). New York.
- Ohman, A. (1992). SPR Aw. 1990. For distinguished contributions to psychophysiology: PJ Lang. *Psychophysiology*, *29*, 1-17.
- Oitz, M.S. y de Kloet, E.R. (1992). Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behavioral Neuroscience*, *106*, 62-71.
- Papez, J.W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurological Psychiatry*, *38*, 725-743.
- Phillips, R.G. y LeDoux, J.E. (1994). Lesions of the dorsal hippocampal formation interfere with background but not foreground contextual fear conditioning. *Learning and Memory*, *1*, 34-35.
- Pugh, C.R., Fleshner, M. y Rudy, J.W. (1997a). Type II glucocorticoid receptor antagonists impair contextual but not auditory-cued fear conditioning in juvenile rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, *67*, 75-79.
- Pugh, C.R., Tremblay, D., Fleshner, M. y Rudy, J.W. (1997b). A selective role of corticosterone in contextual-fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, *111*, 503-511.
- Rooszendaal, B. y McGaugh, J.L. (1995). Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*, *65*, 1-8.
- Rooszendaal, B. y McGaugh, J.L. (1997a). Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effects of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. *European Journal of Neuroscience*, *9*, 76-83.
- Rooszendaal, B. y McGaugh, J.L. (1997b). Glucocorticoid receptor agonist and antagonist administration into the basolateral



- but not central amygdala modulates memory storage. *Neurobiology of Learning and Memory*, 67, 176-179.
- Sandi, C. y Rose, S.P.R. (1994a). Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks. *European Journal of Neuroscience*, 6, 1292-1297.
- Sandi, C. y Rose, S.P.R. (1994b). Corticosterone enhances long-term retention in one-day-old chicks trained in a weak passive avoidance learning paradigm. *Brain Research*, 647, 106-112.
- Sandi, C. y Rose, S.P.R. (1997). Training-dependent biphasic effects of corticosterone in memory formation for a passive avoidance task in chicks. *Psychopharmacology*, 133, 152-160.
- Sandi, C., Loscertales, M. y Guaza 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., Rose, S.P.R., Mileusnic, R. y Lancashire, C. (1995). Corticosterone facilitates long-term memory formation via enhanced glycoprotein synthesis. *Neuroscience*, 69, 4, 1087-1093.
- Sandi, C., Venero, C. y Guaza, C. (1996). Novelty-related rapid locomotor effects of corticosterone in rats. *European Journal of Neuroscience*, 8, 794-800.
- Sapolsky, R.M. (1996). Why stress is bad for your brain. *Science*, 273, 749-750.
- Selye, H. (1956). *The Stress of Life*, McGraw-Hill, Nueva York.
- Selye, H. (1980). *Selye's guide to stress research*, Van Nostrand, Nueva York.
- Venero, C., Guaza, C. y Sandi, C. (1996). Regional and temporal modulation of brain glycoprotein synthesis by corticosterone. *Neuroreport*, 7, 15, 1-4.