

## MODULACION HORMONAL DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

Margalida COLL ANDREU, Ignacio MORGADO BERNAL

Area de Psicobiología. Facultad de Psicología

Universidad Autónoma de Barcelona, Apdo. 46

### RESUMEN

Cada vez resulta más evidente que el aprendizaje y la memoria, procesos de crucial importancia adaptativa para los organismos, son susceptibles a la influencia moduladora de una gran cantidad de sustancias y tratamientos. El papel que juegan muchas hormonas en este sentido despierta un interés creciente. El presente artículo discute, en especial, la participación en los procesos de aprendizaje y memoria de hormonas relacionadas con la respuesta de los sujetos al estrés. En general, aquellas hormonas que reaccionan potenciando la respuesta "estresora" del individuo suelen mejorar la memoria, mientras que aquellas sustancias que atenúan el impacto emocional del estrés suelen ejercer un efecto deteriorante. No obstante, esta relación depende de factores como: a) la dosis hormonal [la relación dosis/respuesta (efectos sobre la memoria) suele ceñirse a una curva en U invertida]; b) el tiempo transcurrido entre la administración (o liberación endógena) de la hormona y el entrenamiento, y c) la intensidad de la experiencia vivida o de los estímulos presentados durante el entrenamiento. No se conocen bien los mecanismos fisiológicos mediante los cuales las diversas hormonas pueden afectar al aprendizaje y la memoria, aunque en algunos casos el proceso facilitatorio parece tener un origen periférico.

**Palabras Clave:** Modulación del aprendizaje y la memoria; hormonas; adrenalina; vasopresina; oxitocina; ACTH; CRF; corticosteroides; péptidos opiáceos; estrés.

### ABSTRACT

*Modulatory influence of some hormones on learning and memory.* There is growing evidence that learning and memory, which are of outstanding adaptive importance for the organisms, are subjected to the modulatory influence of a number of substances and treatments. The role played in this sense by hormones rises growing interest. This paper discusses specially the involvement, in learning and memory processes, of some hormones related to stress. In general terms, those hormones related to the stress reaction tend to improve memory, while other hormones which reduce emotional strain usually deteriorate memory. Nevertheless, this general relationship depends on such factors as: a) the dose of the hormone [usually, an U-shaped relationship is observed between dose and response (i.e., the effect upon memory)]; b) the time-gap between the administration of the hormone (or its endogenous release) and treatment; and c) the intensity of the experience or of the stimuli presented during training. The mechanisms mediating the influences of the various hormones upon memory are not well known, but some of those mechanisms may have a peripheral origin.

**Key-Words:** Learning and memory modulation; hormones; epinephrine; vasopressin; oxitocin; ACTH; CRF; corticosteroids; opioids peptides; stress.

Sólo algunas de los miles y miles de experiencias vividas permanecen de manera más o menos constante en nuestra memoria. Durante la elaboración cerebral de estas experiencias para su consolidación en la memoria, ésta resulta especialmente susceptible a las influencias, tanto positivas como negativas, de toda una serie de procesos y acontecimientos (Squire, 1987). El término "*modulación de la memoria*" nació precisamente de la necesidad de referirse a aquellos sucesos capaces de afectar a la magnitud del aprendizaje y del recuerdo, pero que no son en absoluto imprescindibles para la activación de estos procesos (Gallagher, 1984a; Rosenzweig y Bennett, 1984). Dicho de otro modo, un sistema que modula la memoria no contiene información específica sobre una determinada experiencia ni sufre ningún cambio persistente a largo término en su función. Un sistema modulador tiene por función, en definitiva, activar, amplificar o suprimir los cambios producidos en algún lugar inespecífico (Gallagher, 1984a).

Las estrategias para determinar experimentalmente si una determinada sustancia puede modular la memoria se basan, fundamentalmente, en:

1) El estudio de los cambios inducidos por las situaciones de entrenamiento sobre el nivel endógeno de dicha sustancia.

2) La determinación de los efectos producidos por su administración sobre la adquisición y/o la retención de una tarea de aprendizaje; en este sentido, cabe decir que la administración puede ser pre-entrenamiento, post-entrenamiento o previa a las pruebas de retención.

En general, la administración pre-entrenamiento indica qué efectos ejerce la sustancia en cuestión sobre la adquisición de la tarea (aunque es absolutamente indispensable idear controles adecuados que nos permitan discernir si, en realidad, la respuesta obtenida es fruto de cambios en la ejecución y no en el aprendizaje), mientras que la administración

post-entrenamiento ofrece indicios acerca de los efectos de la sustancia sobre la retención o recuerdo; por último, la administración previa a las pruebas de retención indica básicamente posibles efectos de la sustancia sobre la evocación o sobre la ejecución del sujeto.

Posiblemente la característica más sobresaliente de los agentes moduladores sea que su efecto sobre la memoria puede ser tanto positivo como negativo en función de una serie de factores. Entre estos factores, no hay duda de que la dosis es uno de los más importantes. En general la relación entre la dosis de una determinada sustancia y sus efectos sobre la memoria se ciñe a una función en U invertida. Asimismo, y tal como indica Martínez (1986), el hecho de que se observe una mejoría o un deterioro de la retención después de la aplicación de un determinado tratamiento depende de la intensidad del tratamiento experimental, de la intensidad de la experiencia y/o entrenamiento y de la interacción entre ambos factores.

Asimismo, la eficacia de un tratamiento modulador suele ceñirse a un gradiente temporal decreciente; es decir, cuanto menor es el tiempo transcurrido entre el momento del entrenamiento y el de la aplicación del tratamiento, mayor suele ser el efecto de éste. La mayoría de los tratamientos moduladores sólo son eficaces si la demora es de unos pocos minutos o incluso segundos, pero, según datos recientes, otros tratamientos (especialmente la administración de algunos no-otrópicos del tipo del piracetam) podrían admitir demoras de 8, 24 o incluso más horas (Mondadori, Ducret y Borkowski, en curso de publicación).

Cada vez resulta más evidente que la mayoría de los sistemas hormonales ejercen un efecto modulador sobre el aprendizaje y la memoria (McGaugh, 1989). En este artículo nos centraremos en los datos referentes más específicamente a aquellas hormonas cuyo papel modulador parece disponer de un apoyo experimental más claro.

## ADRENALINA

La liberación de adrenalina periférica, especialmente desde la médula suprarrenal, constituye una respuesta de reacción rápida ante el estrés. Asimismo, se ha demostrado la liberación de adrenalina en ciertas condiciones de entrenamiento, sobre todo, en aquellas que presentan un carácter aversivo, como la evitación pasiva, pero también en situaciones de carácter apetitivo (Sara y Devauges, 1989). Esta liberación endógena podría jugar un papel relevante en la consolidación de la memoria. Ello viene avalado por el hecho de que, en general, la magnitud de estos incrementos correlaciona con el grado de posterior retención de los sujetos.

Numerosos datos experimentales indican que la administración de adrenalina tanto antes como después de un entrenamiento, así como antes de las pruebas de retención, puede afectar a la memoria y/o a la evocación de una gran diversidad de tareas (véase Tabla 1), especialmente de tipo aversivo (por ejemplo, evitación pasiva), aunque algunas tareas de carácter no aversivo también pueden verse afectadas (Stenberg et al., 1985). Curiosamente, se ha observado que la adrenalina puede facilitar la retención incluso cuando el sujeto se halla bajo los efectos de una profunda anestesia tanto durante el entrenamiento (condicionamiento clásico, en este caso) como durante la administración de la hormona (Weinberger, Gold y Sternberg, 1984).

La relación entre la dosis de adrenalina administrada y sus efectos sobre la memoria se ajusta a la función en U invertida característica de los tratamientos moduladores, observándose efectos nulos a dosis muy bajas, facilitación a dosis moderadas y disrupción a dosis elevadas. Muchos tratamientos amnésicos provocan una liberación de gran magnitud de esta catecolamina (la cual sobrepasaría la asíntota de la U invertida y, por consiguiente, ejercería efectos disruptores). Por

otro lado, la administración exógena de adrenalina o de fármacos adrenérgicos bloquea la acción de muchos tratamientos moduladores, tanto si esta acción es de tipo facilitador como disruptor. Por ello, Gold (1989) ha llegado a proponer que la liberación de adrenalina desde la médula suprarrenal podría constituir un mecanismo neurobiológico común a una gran diversidad de tratamientos moduladores.

La adrenalina también podría estar implicada en los déficits de memoria relacionados con la edad. Según parece, los ratones de edad avanzada muestran aumentos de adrenalina de magnitud muy inferior a los observados en adultos jóvenes en respuesta a la administración de un choque eléctrico, y, al mismo tiempo, su nivel de retención es deficitario. Estos déficits de memoria pueden revertir mediante la administración post-entrenamiento de esta hormona.

La extirpación de la médula suprarrenal produce déficits irreversibles de memoria. Sin embargo, cuando se extirpa tanto la médula como la corteza (y, por tanto, también se reducen los niveles de esteroides suprarrenales), los déficits de memoria revierten al cabo de un tiempo. Esta recuperación podría ser debido a un aumento del nivel de ACTH (una hormona también muy involucrada en la modulación de la memoria, como se verá más abajo) como respuesta compensatoria ante la reducción de corticosteroides en sangre (Hall y Gold, 1990).

No está claro cuáles son los mecanismos mediante los cuales la adrenalina afecta al aprendizaje y la memoria. Está comprobado que la administración periférica de esta hormona provoca cambios palpables en el cerebro, como, por ejemplo, inducción de arousal o excitabilidad cortical, cambios en el nivel de noradrenalina cerebral, facilitación de la potenciación a largo término, un posible mecanismo molecular de la memoria, regulación de la actividad noradrenérgica de la amígdala, un área cerebral que parece ser

crucial para los aprendizajes de carácter aver-sivo, etc (McGaugh et al., 1984; Gold, 1989). Sin embargo, la adrenalina administrada por vía periférica no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que sus evidentes influencias sobre la actividad cerebral tienen que producirse de manera indirecta. En este sentido, se ha postulado que la influencia de la adrenalina sobre el cerebro podría venir mediada por eferencias autonómicas. Por otro lado, no puede descartarse la posibilidad de que la adrenalina periférica pueda penetrar en el cerebro en pequeñas

cantidades a través de áreas poco protegidas por la barrera hematoencefálica. Con todo, parece ser que el mecanismo primario de acción de la adrenalina sobre la memoria es periférico, ya que la administración periférica de sustancias que interactúan con los sistemas catecolaminérgicos pero que no pueden atravesar la barrera hematoencefálica suele afectar a la memoria, mientras que la adrenalectomía impide la manifestación de estos efectos (McGaugh et al., 1984).

Un mecanismo de gran interés postulado recientemente se refiere a la posibilidad

AUTORES	TRATAMIENTO	MOMENTO DE ADMINISTRACION	TAREA	SUJETOS	EFFECTOS
Martínez et al. (1980)	anfetamina	Post	Evitación Pasiva	Ratas	Facilita la RLP
Kesner et al. (1981)	anfetamina	Post	Tareas de alternancia demorada	Ratas	Dificulta MCP
Sternberg, McGaugh y Gol (1983)	antagonista $\beta$	Pre	Evitación Pasiva	Ratas	Contrarresta la amnesia inducida por estimulación del córtex frontal
Messier y White (1984)	glucosa	Post	Respuesta emocional condicionada	Ratas	Facilita la RLP
Weinberger, Gold y Sternberg (1984)	adrenalina	Post	Cond. clásico (bajo anestesia)	Ratas	facilita la RLP
Sternberg (1985)	adrenalina	Post	Cond. instrumental apetitivo	Ratas	Facilita la RLP
Sternberg et al. (1985)	adrenalina	Pre	Evitación Pasiva	Ratones de edad avanzada	Facilitación
Gold y Hall (1986)	glucosa	Post.	Evitación Pasiva	Ratas	Facilita la RLP
	glucosa	Post	Evitación Pasiva	Ratas pre-tratadas con antagonistas $\alpha 1$ o $\beta$	El pretratamiento con antagonistas adrenérgicos no impide el efecto modulador de la glucosa
Messier y White (1987)	glucosa, fructosa y análogos no metabolizables	Post	Supresión condicionada	Ratas	La glucosa y la fructosa facilitan la RLP sólo a dosis altas; los análogos, a todas las dosis

Tabla 1: Resumen de algunos de los trabajos más representativos acerca de los efectos de la administración de adrenalina o de sustancias relacionadas con esta hormona sobre el aprendizaje y la memoria.

de que la adrenalina ejerza sus efectos sobre la memoria a través de la liberación de glucosa. De hecho, la propia administración periférica (Gold y Hall, 1986; Messier y White, 1987; Messier y Destrade, 1988; Stone, Rudd y Gold, 1990) o central (Lee, Graham y Gold, 1988) de glucosa facilita la retención de diversas tareas. La administración preentrenamiento de glucosa también parece facilitar, asimismo, la adquisición de tareas de carácter apetitivo.

En conclusión, la adrenalina parece ser uno de los principales moduladores endógenos de la memoria. Su liberación parece jugar una baza importante en situaciones de entrenamiento y, en función del grado en que sea liberada, su acción sobre la formación de la traza mnésica puede resultar facilitadora o disruptora. Ello resulta especialmente cierto en el caso de aprendizajes de tipo aversivo, pero no se puede excluir la posibilidad de que esta hormona juegue también un papel importante en la modulación de otros tipos de aprendizaje.

#### HORMONAS NEUROHIPOFISARIAS

La neurohipófisis libera al torrente sanguíneo dos hormonas de carácter peptídico: la oxitocina y la vasopresina. Desde los estudios pioneros realizados por De Wied y colaboradores en los años 60, múltiples trabajos han puesto de manifiesto que tanto la vasopresina (u hormona antidiurética) como la oxitocina pueden afectar a la retención de diversas tareas (véase la tabla 2). En general, la vasopresina ejerce efectos facilitadores sobre la memoria, especialmente para tareas de carácter aversivo, aunque, en cambio, parece ejercer un efecto negativo sobre la conducta motivada apetitivamente (Alexinsky y Alliot, 1987). Sin embargo, algunas conductas de tipo apetitivo, como la conducta sexual o la conducta reforzada con comida, sí se ven facilitadas por la administración de esta hormona. Como ocurre con la mayoría de los tratamientos modulado-

res, la demora entre la administración de vasopresina y el entrenamiento debe ser lo más breve posible para que se observen efectos sobre la memoria. Asimismo, la relación entre la dosis de vasopresina y sus efectos sobre el aprendizaje y la memoria se ajusta también a una curva en U invertida.

El estudio de los efectos conductuales de la vasopresina se ha visto facilitado por la existencia de un variante de la cepa de ratas Brattleboro caracterizada por su deficiencia en vasopresina, y por el consiguiente desarrollo de diabetes insípida, debido a una mutación genética de carácter autosómico recesivo. Se ha demostrado experimentalmente que, en comparación con animales heterocigotos, estas ratas presentan:

1) Déficits de aprendizaje que revierten con la administración de vasopresina.

2) Un porcentaje menor de ritmo theta hipocámpico durante el sueño paradójico (etapa del sueño que parece estar relacionada con el aprendizaje) que las ratas normales, 3) un aumento del nivel de oxitocina (hormona que, como veremos, suele ejercer efectos "amnésicos"), etc. (De Wied, Gispen y Van Wimersma, 1986).

La administración de anticuerpos contra este péptido durante los primeros días de vida (tratamiento que provoca una drástica disminución crónica de la hormona) también origina dificultades para la adquisición y retención de la evitación activa y pasiva en ratas (Moratalla et al, 1987).

En humanos, la administración de vasopresina también puede facilitar la memoria, tanto en adultos sanos, como en personas con diabetes insípida o en sujetos que padecen la enfermedad de Alzheimer o la psicosis de Korsakoff (Zager y Black, 1985). Asimismo, la vasopresina, administrada de manera continuada, puede aliviar los déficits de aprendizaje de niños con un trastorno por déficits de atención con hiperactividad, o disfunción cerebral mínima (Hamburger-Bar, Eisenberg y Belmaker, 1987).

La vasopresina parece ejercer sus efectos sobre el aprendizaje directamente a través de mecanismos cerebrales, ya que se requieren cantidades mucho mayores de esta hormona cuando la administración es periférica que cuando es cerebral. Se sabe que este neuropéptido puede ejercer una gran influencia sobre la transmisión catecolaminérgica. Así, la administración intracerebral de vasopresina aumenta el recambio de noradrenalina cerebral, mientras que los inhibidores de la síntesis de catecolaminas, así como la destrucción del haz noradrenérgico dorsal, impiden el efecto de la vasopresina sobre la memoria. Por estas razones, se ha postulado que la acción de esta hormona podría venir determinada por su interacción con los sistemas catecolaminérgicos. Asimismo, y dado que la vasopresina constituye un liberador de corticotropina (ACTH) casi tan potente como el CRF, al menos en situaciones de estrés (Axelrod y Reisine, 1984), se ha sugerido que las acciones de la vasopresina sobre la retención podrían deberse parcialmente a su efecto corticotropinérgico. La administración de este péptido ocasiona también un incremento en el nivel de arousal cortical (Fehm-Wolfsdorff et al, 1988), mecanismo que podría estar involucrado en la consolidación de la memoria.

Por otro lado, diversos datos experimentales indican que los efectos fisiológicos de la vasopresina (especialmente, aumento de la presión sanguínea, disminución de la diuresis, etc) pueden disociarse de sus efectos conductuales y no ser, en absoluto, imprescindibles para estos últimos, ya que la retención de diversas tareas puede verse también afectada con el uso de análogos de la vasopresina exentos de la acción presora de aquella (De Wied et al, 1986).

Diversos autores han puesto en entredicho que la vasopresina afecte realmente a la memoria, en primer lugar, por la existencia de resultados contradictorios entre los diversos estudios (Gash y Thomas, 1983) y, en se-

gundo lugar, por la posibilidad de interpretar los resultados positivos de formas alternativas:

a) Esta hormona, por ejemplo, puede tener efectos aversivos, pudiendo constituir por sí misma un estímulo incondicionado aversivo (Ebenezer, 1988).

b) El tipo de tarea utilizado más frecuentemente para valorar los efectos de la vasopresina sobre el aprendizaje y la memoria es la evitación pasiva, siendo la medida de ejecución del sujeto su latencia en aproximarse al estímulo condicionado. Algunos autores (Sahgal, 1984) ponen en entredicho la adecuación de esta medida, basada en la pasividad del sujeto.

c) En algunos casos también se ha observado facilitación de la retención con el uso de vasopresina en aprendizajes reforzados con comida. Sin embargo, Crine (1984) ha indicado que la administración de vasopresina inhibe la síntesis de glucógeno y estimula su catabolismo, induciendo hiperglucemia y reduciendo la concentración plasmática de ácidos grasos libres. Es posible, pues, que en animales que ya tienen su metabolismo alterado debido a la privación de comida, la administración de vasopresina potencie o inhiba la ingesta, en función de la dosis, momento de la inyección, etc. La interpretación de los resultados de estos experimentos en términos mnésicos, pues, requiere mucha precaución.

Como vemos, hoy por hoy no resulta posible afirmar que los efectos de la vasopresina sobre el condicionamiento sean debidos realmente a su influencia sobre los mecanismos de modulación del aprendizaje y la memoria. Sin embargo, no puede negarse la importancia de los datos disponibles en este sentido y, en conjunto, éstos tienden a apoyar el rol de la vasopresina en la memoria.

Por el contrario, la administración de oxitocina suele ejercer efectos disruptores sobre la memoria, aunque el mecanismo de acción de esta hormona no parece ser complementario al de la vasopresina, ya que la

MODULACION HORMONAL DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

AUTORES	TRATAMIENTO	MOMENTO DE ADMINISTRACION	TAREA	SUJETOS	EFECTOS
De Wied (1965)	vasopresina	Post	Evitación Activa (Shuttle)	Ratas	Disminuye la extinción
De Wied et al (1972)	análogos vasopresina sin actividad presora	Post	Varias	Ratas	Facilitación
De Wied et al (1975)	arginina vasopresina	Post	Evitación pasiva	Ratas Brattleboro homocigotas	Revierte déficits de retención
Le Moal et al (1981)	vasopresina	Post	Evitación Activa	Ratas	Facilita la RLP
Alliot y Alexinsky (1982)	vasopresina	Post	Cond. operante (ref. positivo)	ratas	Disrupción RLP
Sahgal y Wright (1983)	vasopresina oxitocina anfetamina clordizepóxido	Post	Evitación pasiva	Ratas	Efectos bimodales (U invertida) para todas las sustancias
Sahgal y Wright (1984)	lisina vasopresina oxitocina	Post	Evitación pasiva y Evitación activa	Ratas	La LVP aumenta las latencias de evitación pasiva, pero no afecta a la evitación activa
De Wied et al (1984)	arginina vasopresina y AVP-8 antagonistas AVP	Post	Evitación pasiva	Ratas	Facilitan RLP  Bloquean la facilitación pero no los efectos presores
Alexinsky y Alliot (1987)	lisina vasopresina	Post	"delayed matched-sample" (ref. positivo)	Ratas	Ningún efecto. Disrupción con presentación prolongadas del estímulo
Kovács et al (1987)	AVP en Rafe y Locus Coeruleus	Post	Evitación pasiva	Ratas con o sin lesión del haz noradrenérgico dorsal	Facilita la RLP en ratas intactas, pero no con lesión. En Locus Coeruleus no tiene efectos
Moratalla et al. (1987)	anticuerpos arginina vasopresina	Primeros días de vida	Evitación activa y pasiva	Ratas	Déficits de adquisición y retención a los 3 meses de edad
Dantzer et al. (1987)	vasopresina en área septal	Post	Memoria social	Ratas	Facilitación
Ebenezer (1988)	vasopresina (dosis elevadas)	La vasopresina constituía el est. incondicionado	Evitación pasiva	Ratas hembras	La vasopresina genera evitación pasiva como est. incondicionado

Tabla 2: Resumen de algunos de los trabajos más representativos acerca de los efectos de la administración de hormonas neurohipofisarias sobre el aprendizaje y la memoria. Abreviaturas: AVP: Arginina vasopresina; LVP: Lisina vasopresina; Pre: preentrenamiento; Post: Post-entrenamiento; RLP: Retención a largo plazo.

administración previa de hormona antidiurética no es capaz de alterar los efectos de la oxitocina sobre la memoria, ni viceversa (De Wied et al, 1986). La administración de oxitocina, por ejemplo, dificulta la retención de tareas de evitación pasiva (De Wied et al., 1986), y dificulta el reconocimiento social de animales jóvenes por parte de ratas adultas macho (Dantzer et al., 1988). Sin embargo, el posible rol de este péptido en los procesos de memoria ha sido mucho menos explorado que el de la vasopresina, por lo que todavía resulta prematuro formular alguna conclusión definitiva al respecto.

#### EJE HIPOTALAMICO-HIPOFISARIO-CORTICOADRENAL

Este eje hormonal ha sido posiblemente el más estudiado en relación al estrés. A grandes rasgos, ante una situación de estrés el hipotálamo segrega el llamado factor de liberación de la corticotropina (CRF), el cual, a su vez, provoca la liberación de corticotropina (ACTH) desde la hipófisis anterior. Esta hormona estimula a la corteza suprarrenal, la cual promueve la síntesis de corticoides suprarrenales, especialmente de glucocorticoides como el cortisol y la corticosterona. Diversos trabajos indican que las diferentes hormonas de este eje parecen intervenir en los procesos de aprendizaje y memoria (véase la tabla 3).

Así, en diversas ocasiones se ha puesto de manifiesto que la administración de ACTH facilita la retención de diversas tareas en función de la dosis (las dosis moderadas son más eficaces), del momento de administración (la administración ha de demorarse poco con respecto al entrenamiento) y de la intensidad del estímulo incondicionado (el ACTH facilita la retención de tareas de evitación pasiva cuando el shock es de baja intensidad y la dificulta cuando el shock es de elevada intensidad) (Izquierdo y Dias, 1983a, 1983b).

Muchos de los efectos conductuales del

ACTH parecen ser, al menos en parte, independientes de su efecto corticotropo, ya que el ACTH 4-10 (una secuencia del péptido que no influye en la liberación de corticoides suprarrenales) puede facilitar la adquisición de diversas tareas (Flood et al, 1976), retrasar la extinción de la evitación condicionada (De Wied et al., 1986), revertir la amnesia inducida por diversos agentes (Flood et al, 1976), etc. Asimismo, algunos de los efectos causados por la administración de ACTH no se obtienen con la administración de corticosterona, mientras que otros sí (Gibbs y Ng, 1984).

En humanos, diversos trabajos han puesto de manifiesto que la administración de ACTH induce un incremento del nivel de arousal (desincronización cortical y bloqueo alpha) en sujetos sanos, así como efectos facilitadores sobre la retención de diversas tareas (Zager y Black, 1985), quizás por medio del aumento del nivel de atención.

La administración de CRF también puede facilitar la memoria a dosis medias (Koob y Bloom, 1985; Liang y Lee, 1988), aunque en ocasiones se han obtenido resultados contrarios (Veldhuis y De Wied, 1984). Estas discrepancias parecen deberse a diferencias metodológicas.

Igualmente, la administración de corticosterona puede facilitar la retención de diversos aprendizajes (Micheau, Destrade y Soumireu-Mourat, 1981) y revertir los déficits de memoria inducidos mediante adrenalectomía (Lin, Singer y Pappasava, 1988). Sin embargo, los glucocorticoides también puede ejercer efectos negativos sobre la memoria. Se desconoce la causa de estos efectos contradictorios, aunque posiblemente la dosis administrada y el tipo de aprendizaje constituyan variables esenciales en este sentido.

En todo caso, parece ser que existe una estrecha relación entre las alteraciones de memoria relacionadas con el envejecimiento y los cambios que se producen en el funcionamiento del sistema HHC con la edad.



MODULACION HORMONAL DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

AUTORES	TRATAMIENTO	MOMENTO DE	TAREA ADMINISTRACION	SUJETOS	EFFECTOS
Flood et al (1976)	ACTH <sub>4-10</sub>	Post	Evitación pasiva	Ratones	Revierte amnesia inducida por diversos agentes
	ACTH <sub>1-10</sub>	Post			
Lin et al (1981)	corticosterona	Crónico	Condicionamiento operante (ref. positivo)	Ratas con o sin adrenalectomía	La adrenalina dificulta la adquisición; la corticosterona revierte este efecto
Micheau et al. (1981)	Corticosterona	Post	Condicionamiento operante (ref. positivo)	Ratones	Ningún efecto
	Corticosterona	Post	Discriminación	Ratones	Facilita la RLP
Izquierdo y Dias (1983b)	ACTH	Post	Evitación pasiva	Ratas	Facilitación con shocks moderados y interrupción con shocks intensos
Gibbs y Ng (1984)	ACTH <sub>1-24</sub> ACTH <sub>4-10</sub>	Post	Evitación pasiva	Pollitos	Facilitan MCP
	ACTH <sub>1-24</sub> corticosterona	Post	Evitación pasiva	Pollitos	Retrasan aparición MLP y aumentan duración de MCP
koob y Bloom (1985)	CRF	Pre y Post	Discriminación	Ratas visual	Facilita la adquisición y la retención
Liang y Lee (1988)	CRF, intra- amígdala	Post	Evitación pasiva	Ratas	A dosis moderadas, facilita la memoria y disminuye la actividad motriz (campo abierto)

Tabla 3: Resumen de algunos de los trabajos más representativos acerca de los efectos de la administración de hormonas del eje hipotalámico-hipofosario corticosuprarrenal sobre el aprendizaje y la memoria.

Abreviaturas: MCP: memoria a corto plazo; MLP: memoria a largo plazo; Pre: preentrenamiento; RLP; Post: Pos-entrenamiento; RLP: Retención a largo plazo.

Concretamente, se ha demostrado que las ratas de edad avanzada con deterioro cognitivo presentan también niveles más elevados de ACTH y corticosterona que las ratas de edad comparable sin deterioro cognitivo. Esta elevación hormonal va acompañada, sin embargo, por una considerable reducción de receptores de la corticosterona (tipo I y II) en el hipocampo, pero no así en la hipó-

fisis ni en el hipotálamo. Estas alteraciones pueden prevernirse mediante la extirpación de las glándulas suprarrenales llevada a cabo a una edad intermedia de la vida. En cambio, la administración crónica de glucocorticoides en animales jóvenes puede provocar la muerte de neuronas hipocampales. Es decir, con la edad en algunos sujetos parecen producirse cambios anómalos en la regulación

del nivel de corticosterona cerebral y de sus receptores hipocampales y estas alteraciones parecen estar relacionadas con el deterioro cognitivo (Issa et al, 1990).

Se ha comprobado, asimismo, que los llamados *notrónicos* (sustancias como el piracetam, el oxiracetam, etc. que parecen mejorar el estatus mental sin producir efectos secundarios y, presumiblemente, sin efectos aparentes sobre receptores neurales) facilitan la memoria y revierten los déficits mnésicos provocados por diversas enfermedades mediante un mecanismo dependiente de la integridad de los esteroides suprarrenales (Mondadori, Bhatnagar, Borkowski y Häusler, 1990). Concretamente, estas sustancias podrían actuar sobre la memoria a través de la potenciación de la síntesis de proteínas y de los mecanismos de transcripción genética dependientes de los corticosteroides suprarrenales.

Parece haber una estrecha interacción entre el sistema noradrenérgico cerebral y la activación del eje HHC durante el estrés. Así, la liberación de CRF inducida por estrés parece depender, en gran parte, de influencias noradrenérgicas. Por otro lado, la administración de CRF provoca un aumento de los niveles de catecolaminas periféricas y de glucosa, incremento que podría ser responsable de algunos de los efectos de la manipulación del eje HHC (Koob y Bloom, 1985).

#### PÉPTIDOS OPIACEOS

Según parece, las tres familias de péptidos opiáceos ( $\beta$ -endorfinas, encefalinas y dinorfinas) están involucrados en la modulación de la memoria (véase la tabla 4). Las tres familias intervienen, asimismo, en la respuesta defensiva del organismo ante el estrés como modo, presumiblemente, de atenuar el impacto de las experiencias aversivas. Así, el estrés y la exposición a entrenamientos de carácter aversivo pueden alterar los niveles cerebrales de endorfinas y encefalinas (Oliverio,

Castellano y Puglisi-Allegra, 1983). Las diferencias genéticas en el funcionamiento de los sistemas opiáceos endógenos influyen en la reacción de los sujetos ante las situaciones generadoras de estrés y en los cambios adaptativos (aprendizaje) provocados por estas situaciones. Por ejemplo, los ratones de la cepa DBA (que presentan niveles elevados de opiáceos endógenos) reaccionan con analgesia cuando son derrotados por un conoespecífico y presentan un escaso nivel de retención, mientras que los ratones de la cepa C57 (con un bajo nivel endógeno de opiáceos) reaccionan de manera totalmente contraria (Siegfried et al, 1986). Estas diferencias en el nivel endógeno de opiáceos también se traducen en una diferente reactividad ante la administración de agonistas y antagonistas opiáceos en situaciones de aprendizaje (Oliverio et al, 1983).

La administración periférica de dosis bajas de péptidos opiáceos influye en la adquisición (Rigter et al, 1980), la extinción, la retención y la evocación de diversas tareas. En general, la administración postentrenamiento de péptidos opiáceos provoca una disminución de la retención en los animales (Gallagher, 1984b). Este deterioro no se observa si se administra simultáneamente algún antagonista opiáceo, como la naloxona. Por otro lado, los antagonistas opiáceos facilitan la retención de diversas tareas de carácter aversivo cuando se administran poco después del entrenamiento (McGaugh, Introini-Collison y Nagahara, 1988).

Los péptidos opiáceos también parecen influir en la retención de tareas de tipo apetitivo. Así, la administración de antagonistas opiáceos facilita la retención de tareas reforzadas con comida (Gallagher, 1984b) y puede prevenir la amnesia retrógrada para aprendizajes positivamente reforzados provocada por la estimulación eléctrica del hipocampo o la amígdala (Liang, Messing y McGaugh, 1983).

Los efectos de la mayor parte de los opiáceos parecen ser de carácter central, pues

la administración periférica de agonistas o antagonistas opiáceos que no atraviesan la barrera hematoencefálica no parece afectar a la memoria (McGaugh, Introini-Collison y Nagahara, 1988), o bien se requieren dosis mucho más elevadas para observar algún efecto cuando su administración es periférica (Flood, Cherkin y Morley, 1987). Sin embargo, la acción de las encefalinas (y especialmente de la leu-encefalina) sobre el aprendizaje podría venir mediada por mecanismos periféricos (Martínez, Weinberger y Schulteis, 1988), ya que esta hormona libe-

rada desde la médula suprarrenal:

a) No tiene apenas ningún efecto sobre el aprendizaje cuando se inyecta directamente en el cerebro, pero sí cuando su administración es sistémica.

b) No atraviesa la BHE.

c) Sus acciones sobre el aprendizaje dependen de la integridad de las glándulas suprarrenales.

d) La administración de metil-naloxonio (un análogo de la naloxona incapaz de traspasar la BHE) antagoniza los efectos conductuales de la leu-encefalina.

AUTORES	TRATAMIENTO	MOMENTO DE ADMINISTRACION	TAREA	SUJETOS	EFFECTOS
Mondadori y Waser (1979)	morfina	Post	Evitación pasiva	Ratas	Facilita la retención
Izquierdo y Dias (1983a)	$\beta$ -endorfinas naloxona naloxona + adrenalina naloxona + ACTH $\beta$ -endorfinas + adrenalina $\beta$ -endorfinas + ACTH	Post	Evitación pasiva	Ratas	La $\beta$ -endorfina provoca amnesia y potencia la amnesia inducida por dosis altas de ACTH y adrenalina  La naloxona facilita la RLP y revierte la amnesia
Gallagher (1984)	naloxona diprenorfina	Post	Cond. apetitivo (laberinto)	Ratas	Facilitan RLP
Flood et al (1987)	naloxona nalmeffene anisomicina + nal. escopolamina + nal. antagonistas $\mu$	Post	Evitación Activa (laberinto) Evitación pasiva	Ratones	Efectos bimodales La naloxona revierte la amnesia inducida por anis. y escopolamina
	naloxona naloxona	Pre Post	Evitación pasiva Evitación pasiva	Ratones Pollitos	Facilita RLP Facilita RLP
Introini Collison et al. (1987)	dinorfina dinorfina	Post Post	Evitación pasiva Discriminación	Ratones Ratones	Dificulta RLP Íd
Castellano y McGaugh (1989)	morfina	Post y Pre-RLP	Evitación Pasiva	Ratones	Antes de la prueba de retención, no impide la RLP

Tabla 4: Resumen de algunos de los trabajos más representativos acerca de los efectos de la administración de opiáceos sobre el aprendizaje y la memoria. Abreviaturas: MLP: memoria a corto plazo; Pre: preentrenamiento; Post: Post-entrenamiento; RLP: Retención a largo plazo; nal: naloxona.

Recientemente se ha observado que aquellos metabolitos de la leu-encefalina que contienen tirosina ejercen efectos sobre el aprendizaje y la memoria similares a los producidos por la propia hormona (Janak y Martínez, 1990). Dado que estos metabolitos no parecen interactuar con los receptores opiáceos, resulta probable que el mecanismo de acción de estos metabolitos difiera del mecanismo que media las acciones de las encefalinas (Janak y Martínez, 1990).

En definitiva, los opiáceos ejercen, en general, un efecto amnésico, mientras que su bloqueo facilita la memoria, aunque ello depende de una gran diversidad de factores, como la dosis, el estatus opioide endógeno de los sujetos, el tipo de experiencia de entrenamiento, etc.

En conclusión, la investigación sobre la relación entre hormonas y los procesos de aprendizaje y memoria topa con la dificultad que supone la enorme complejidad de las funciones y efectos de las hormonas. Por otro lado, no hay duda de que la memoria es un proceso de cabal importancia para la adaptación de los organismos a su medio, y por ello resulta lógico que su buen funcionamiento no dependa únicamente de un sistema neural u hormonal. Por lo que respecta a las sustancias sobre las que hemos hablado aquí, cabe destacar el hecho de que la mayoría de ellas comparten la característica de participar en las respuestas del organismo ante el estrés, ya sea como reacción primaria (por ejemplo, adrenalina, vasopresina y hormonas del eje

HHC), ya como reacción compensatoria (por ejemplo, péptidos opiáceos). El sentido general (facilitación o disrupción) de los efectos producidos por las diversas hormonas examinadas nos hace pensar que la memoria pudiera resultar especialmente susceptible de ser facilitada ante situaciones significativas para el organismo, capaces de producir la liberación de determinadas hormonas, y, en cambio, ser vulnerable a la influencia negativa de otras sustancias, como por ejemplo los péptidos opiáceos, uno de cuyos efectos más significativos es reducir el impacto de las experiencias estresantes. Ello viene corroborado por el hecho de que ciertos procedimientos conductuales inductores de un grado moderado de estrés, como, por ejemplo, el tratamiento mediante plataformas rodeadas de agua (Martí, Portell y Morgado, 1988; Coll, Martí y Morgado, 1991), etc, pueden facilitar el aprendizaje y la memoria. Resulta plausible, pues, argumentar que los procesos cerebrales que facilitan el recuerdo parecen optimizarse en aquellas situaciones que inducen activación cerebral (por ejemplo, en condiciones de estrés), siempre y cuando esta activación no sobrepase un determinado grado. En definitiva, aunque los mecanismos a través de los cuales las hormonas pueden modular la memoria son posiblemente muchos y variados, en último término los efectos de al menos algunas de estas sustancias podrían tener como vía común su participación en la respuesta ante el estrés.

## REFERENCIAS

- Alexinsky, T. y Alliot, J. (1987) Vasopressin injections impair working memory in a delayed matching to sample task in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 48: 167-182.
- Axelrod, J. y Reisine, T.D. (1984). Stress hormones: Their interaction and regulation. *Science*, 224, 452-459.
- Castellano, C. y McGaugh, J.L. (1989) Effect of morphine on one-trial inhibitory avoidance in mice: Lack of state-dependency. *Behavioral and Neural Biology*, 51, 165-170.
- Coll, M., Martí, M. y Morgado, I. (1991) Facilitation of shuttle-box avoidance by the platform method: Temporal effects. *Physiology and Behavior*, 49(6), 1211-1215.
- Crine, A.F. (1984) Vasopressin effects on food-rewarded learning tasks might be due to its action on carbohydrate/lipid metabolism, not memory. *Appetite*, 5, 233-238.
- Dantzer, R., Koob, G.F., Bluthé, R.M. y Le Moal, M. (1988) Septal vasopressin modulates social memory in male rats. *Brain Research*, 457, 143-147.
- De Wied, D., W.H. Gispen y T.B. Van Wimersma (eds) (1986) *Neuropeptides and Behavior*, Vol. 2. *The Neurohypophyseal Hormones*. Pergamon Press. Oxford.
- Ebenezer, I.S. (1988) Can vasopressin alone act as an unconditioned stimulus to produce passive avoidance behaviour in rats in a typical memory experiment? *Neuropharmacology*, 27(9): 903-907.E
- Fehm-Wolfsdorff, G., Bachholz, G., Born, J., Voigt, K. y Fehm, H.L. (1988) Vasopressin but not oxytocin enhances cortical arousal: an integrative hypothesis on behavioral effects of neurohypophyseal hormones. *Psychopharmacology*, 94, 496-500.
- Flood, J.F., Cherkin, A. y Morley, J.E. (1987) Antagonism of endogenous opioids modulates memory processing. *Brain Research*, 422: 218-234.
- Flood, J.F., Jarvik, M.E, Bennett, E.L. y Orme, A.E. (1976) Effects of ACTH peptide fragments on memory formation. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 5, 41-51.
- Gallagher, M. (1984a) Current perspectives on memory systems and their modulation. En G. Lynch, J.L. McGaugh y N.M. Weinberger (Eds). *Neurobiology of Learning and memory*. (pp. 368-373) New York: The Guilford Press.
- Gallagher, M. (1984b) Neurochemical modulation of memory: A case for opioid peptides. En L.R. Squire y N. Butters (Eds.) *Neuropsychology of Memory*. New York: The Guilford Press. Pp. 579-587.
- Gash, D.M. y Thomas, G.J. (1983) What is the importance of vasopressin in memory processes? *Trends in Neurosciences*, 6, 197-198.
- Gold, P.E. (1989) Neurobiological features common to memory modulation by many treatments. *Animal Learning and Behavior*, 17(1), 94-100.
- Gold, P.F. y Hall, J.L. (1986) Memory enhancement with posttraining glucose injections: Possible involvement in epinephrine modulation of memory storage. *Advances in the Biosciences*, Vol. 59: *Learning and Memory: Mechanisms of Information Storage in the Nervous System* (Ed.: H. Matthies). Oxford: Pergamon Press.
- Hall, J.L. y Gold, P.E. (1990) Adrenalectomy-induced memory deficits: Role of plasma glucose levels. *Physiology and Behavior*, 47(1), 27-34.
- Hamburger-Bar, R., Eisenberg, J. y Belmaker, R.H. (1987) Animal and clinical studies of vasopressin effects on learning and memory. *Israel Journal of Medical Sciences*, 23: 12-18.
- Issa, A.M., Rowe, W., Gauthier, S. y Meaney, M.J. (1990) Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. *The Journal of Neuroscience*, 10, 3247-3254.
- Izquierdo, I. y Dias, R.D. (1983a) Effect of ACTH, epinephrine,  $\beta$ -endorphin with ACTH or epinephrine on memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 8(1), 81-87.

- Izquierdo, I. y Dias, R.D. (1983b) Memory as a state dependent phenomenon: Role of ACTH and epinephrine. *Behavioral and Neural Biology*, 38, 144–149.
- Janak, P.H. y Martínez Jr., J.L. (1990) Only tyrosine containing metabolites of [Leu]Enkephalin impair active avoidance conditioning in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 37(4), 655–659.
- Koob, G.F. y Bloom, F.E. (1985) Corticotropin-releasing factor and behavior. *Fed. Proceedings*, 44, 259–263.
- Lee, M.K., Graham, S.N. y Gold, P.E. (1988) Memory enhancement with posttraining intraventricular glucose injections in rats. *Behavioral Neuroscience*, 102(4): 591–595.
- Liang, K.C. y Lee, E.H.Y. (1988) Intra-amygdala injections of corticotropin releasing factor facilitate inhibitory avoidance learning and reduce exploratory behavior in rats. *Psychopharmacology*, 96, 232,236.
- Liang, K.C., Messing, R.B. y McGaugh, J.L. (1983) Naloxone attenuates amnesia caused by amygdaloid stimulation: The involvement of a central opioid system. *Brain Research*, 271, 41–49.
- Lin, W., Singet, G. y Pappasava, M. (1988) The role of adrenal corticosterone in schedule-induced wheel running. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 30(1): 101–106.
- Martí, M., Portell, I. y Morgado, I. (1988) Improvement of shuttle-box avoidance following posttraining treatment in paradoxical sleep deprivation platforms in rats. *Physiology and Behavior*, 43, 93–98.
- Martínez, J.L. (1986) Memory: Drugs and hormones. En J.L. Martínez y R.P. Kesner (Eds.) *Learning and Memory. A biological View*. Orlando: Academic Press, Inc.
- Martínez, J.L., Jensen, R.A., Messing, R.B., Rigter, H. y McGaugh, J.L. (1981) (Eds.) *Endogenous Peptides and Learning and Memory Processes*. New York: Academic Press.
- Martínez, J.L., Weinberger, S.B. y Schulteis, G. (1988) Enkephalines and learning and memory: A review of evidence for a site of action outside the blood-brain barrier. *Behavioral and Neural Biology*, 49, 192–221.
- McGaugh, J. L. (1989) Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Annual Reviews of Neuroscience*, 12, 255–287.
- McGaugh, J.L., Introini-Collison, I.B. y Naghara, A.H. (1988). Memory-enhancing effects of posttraining naloxone: involvement of  $\beta$ -noradrenergic influences in the amygdaloid complex. *Brain Research*, 446: 37–49.
- McGaugh, J.L., Liang, K.C., Bennett, E.L. y Sternberg, D.B. (1984) Adrenergic influences on memory storage: Interaccion of peripheral and central systems. En G. Lynch, J.L. McGaugh y N.M. Weinberger (Eds). *Neurobiology of Learning and memory* (pp. 313–332). New York: The Guilford Press.
- Messier, C. y Destrade, C. (1988) Improvement of memory for an operant response by post-training glucose in mice. *Behavioural Brain Research*, 31, 185–191.
- Messier, C. y White, N.M. (1987) Memory improvement by glucose, fructose, and two glucose analogs: A possible effect on peripheral glucose transport. *Behavioral and Neural Biology*, 48, 104–127.
- Micheau, J., Destrade, C. y Soumireu-Mourat, B. (1981). Intraventricular corticosterone injection facilitates memory of an appetitive discriminative task in mice. *Behavioral and Neural Biology*, 31, 100–104.
- Mondadori, C., Bhatnagar, A., Borkowski, J. y Häusler, A. (1990) Involvement of a steroid component in the mechanism of action of piracetam-like nootropics. *Brain Research*, 506, 101–108.
- Mondadori, C., Ducret, T. y Borkowski, J. (en curso de publicación) How long does “memory consolidation” take? New compounds can improve retention performance, even if administered up to 24 hours after the learning experience.
- Moratalla, R., Borrell, J., Sánchez-Franco, F. y Del Río, J. (1987) Neonatal administration of vasopressin antiserum induces long-term deficits on active and passive avoidance behaviour in rats. *Behavioural Brain Research*, 23, 231–237.

- Oliverio, A., Castellano, C. y Puglisi-Allegra, S. (1983) Psychobiology of opioids. En J.R. Royce y L. P. Mos (Eds) *Theoretical Advances in Behavioral Genetics* (pp. 139-165). NATO-ASI.
- Olson, G.A., Olson, R.D y Kastin, A.J. (1989) Endogenous opiates: 1988. *Peptides*, 10(6), 1253-1280.
- Rigter, H., Hannan, T.J., Messing, R.B., Martínez, J.L., Vasquez, B.J., Jensen, R.A., Veliquette, J. y McGaugh, J.L. (1980) Enkephalins interfere with acquisition of an active avoidance response. *Life Sciences*, 26, 337-345.
- Rosenzweig, M.R. y Bennett, E.L. (1984) Basic processes and modulatory influences in the stages of memory formation. En: G. Lynch, J.L. McGaugh y N.M. Weinberger. *Neurobiology of Learning and Memory*. New York: The Guilford Press.
- Sahgal, A. (1984) A critique of the vasopressin memory hypothesis. *Psychopharmacologia*, 83, 215-228.
- Sara, S.J. y Devauges, V. (1989) Idaxozan, an  $\alpha$ -2 antagonist, facilitates memory retrieval in the rat. *Behavioral and Neural Biology*, 51, 401-411.
- Siegfried, B., Kuelling, P., Waser, P.G. y Frischknecht, H.R. (1986) Defeat-induced analgesia and the conditioned display of submissive postures and escape in strains of mice. *Advances in the Biosciences*, Vol. 59: *Learning and Memory: Mechanisms of Information Storage in the Nervous System* (Ed.: H. Matthies). Oxford: Pergamon Press.
- Squire, L.R. (1987) *Memory and Brain* (cap. 4: Modulation of memory). New York: Oxford University Press.
- Sternberg, D.B.; Isaacs, K.R., Gold, P.E. y McGaugh, J.L. (1985) Epinephrine facilitation of appetitive learning: Attenuation with adrenergic receptor antagonists. *Behavioral and Neural Biology*, 44, 447-453.
- Sternberg, D.B., Martínez, J., McGaugh, J.L. y Gold, P.E. (1985) Age-related memory deficits in rats and mice: Enhancement with peripheral injections of epinephrine. *Behavioral and Neural Biology*, 44, 213-220.
- Stone, W.S., Rudd, R.J. y Gold, P.E. (1990) Amphetamine, epinephrine, and glucose enhancement of memory retrieval. *Psychobiology*, 18(2), 227-230.
- Veldhuis, H.D. y De Wied, D. (1984) Differential behavioral actions of corticotropin-releasing factor (CRF) *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 21, 707-713.
- Weinberger, N.M., Gold, P.E. y Sternberg, D.B. (1984) Epinephrine enables pavlovian fear conditioning under anesthesia. *Science*, 223, 605-607.
- Zager, E.L. y Black, P.M. (1985) Neuropeptides in human memory and learning processes. *Neurosurgery*, 17(2), 355-369.