

LA ADRENALINA: UN SISTEMA ENDÓGENO DE MODULACIÓN DE LA MEMORIA

David Costa Miserachs, Isabel Portell Cortés, Margarita Martí Nicolovius e Ignacio Morgado Bernal

Universitat Autònoma de Barcelona

Existen numerosos tratamientos capaces de afectar a los procesos de aprendizaje y memoria. Sin embargo, todavía son poco conocidos los mecanismos endógenos que modulan el almacenamiento de la información en condiciones normales. Estos mecanismos son de gran importancia ya que, activados por la propia situación de aprendizaje, son capaces de modular la fuerza con que se fija la experiencia en la memoria. En este sentido, algunos sistemas hormonales que se activan en respuesta a una determinada experiencia podrían estar implicados en la consolidación de la memoria de esa experiencia. En concreto, en el presente artículo se discuten diversos aspectos de la relación entre la adrenalina y la consolidación de la memoria que sugieren que la liberación de esta hormona tras el entrenamiento podría formar parte de un sistema endógeno de modulación de la memoria. Este sistema, además de modificar la fuerza de la huella mnésica en condiciones normales, podría ser también un mecanismo a través del cual diversos tratamientos podrían actuar para modular la memoria.

Epinephrine: An endogenous system of memory modulation. Several treatments can affect the processes of learning and memory. Presumably, endogenous mechanisms exist that modulate the storage of information in normal conditions. These mechanisms would be activated by the learning situation and would modulate the strength of memory storage of this experience. In this way, several hormonal systems that are activated as a consequence of a learning situation might act as one of these endogenous memory modulation systems. The present paper discusses several aspects of the relation between epinephrine and memory consolidation that suggest that this hormone might be an endogenous system of memory modulation. This system would modify the strength of the memory trace in normal conditions and it could be also a mechanism through which several treatments modulate memory.

Diferentes sistemas hormonales son capaces de modular, ya sea facilitando o deteriorando, los procesos de memoria. Algunos de ellos, además, podrían estar implicados en esta función en condiciones fisiológicas,

es decir, podrían actuar como sistemas endógenos de modulación de la memoria. Estos sistemas podrían tener un gran valor funcional, ya que permitirían que la importancia de una experiencia, reflejada en parte por sus consecuencias hormonales, modulara la fuerza con que se almacena en la memoria esta experiencia.

McGaugh (1983) y más tarde McGaugh y Gold (1989) propusieron que para consi-

Correspondencia: Ignacio Morgado Bernal
Area de Psicobiología
Departament de Psicologia de la Salut
Universitat Autònoma de Barcelona, Ap. nº 46
08193 Bellaterra Barcelona, Spain

derar que un sistema hormonal está implicado de una manera fisiológica en la modulación del almacenamiento de la memoria es necesario que cumpla las siguientes condiciones:

a) La situación de entrenamiento debería producir un aumento en la liberación de la hormona en cuestión.

b) La hormona administrada exógenamente debería tener más efecto sobre la retención cuando se administra inmediatamente después del entrenamiento, es decir, en el momento en que la hormona endógena sería liberada por el entrenamiento.

c) El efecto de la hormona exógena debería depender de los niveles de hormona endógena liberada.

d) Los tratamientos que interfirieran sobre la liberación normal de la hormona o que actúen sobre sus receptores deberían tener un efecto sobre la retención.

e) El efecto de la interferencia en la liberación de la hormona debería ser contrarrestada por la administración de la propia hormona.

Uno de los sistemas hormonales que parece actuar como un sistema endógeno de modulación de la memoria es el de la adrenalina. Así, como veremos en los siguientes apartados, esta hormona no sólo cumple la mayoría de los requisitos anteriores sino que además muestra otras características que parecen respaldar su implicación fisiológica en la modulación de la memoria.

Liberación por la situación de entrenamiento

Parece bien establecido que las situaciones estresantes producen un aumento en la liberación de diversas hormonas, entre ellas la adrenalina, pero ¿hasta qué punto las propias situaciones de entrenamiento inducen un aumento en la liberación de esta hormona?

Diversos trabajos realizados con animales muestran que el entrenamiento en una tarea de evitación pasiva produce una disminución de la concentración de adrenalina en la médula adrenal (Gold y van Buskirk, 1978a) y un aumento en los niveles plasmáticos de dicha hormona (McCarty y Gold, 1981), considerándose ambas medidas como un reflejo del aumento en la liberación de adrenalina ante la situación de entrenamiento. Además, en estos trabajos la utilización de un shock de baja intensidad, que producía un bajo nivel de retención de la tarea, suponía un aumento débil en la liberación de adrenalina semejante al producido por la simple manipulación, mientras que cuando el entrenamiento se realizaba usando un shock de mayor intensidad se conseguían aumentos mayores en la liberación de adrenalina y también una mejor retención.

Así pues, vemos que las situaciones de entrenamiento producen un aumento en la liberación de adrenalina por parte de la médula adrenal y, además, parece existir una relación entre la intensidad del shock utilizado en el entrenamiento, la cantidad de adrenalina liberada y la posterior retención de la tarea.

Efectos de la administración de adrenalina post-entrenamiento

La mayoría de los trabajos que han estudiado el efecto de la administración de adrenalina sobre los procesos de almacenamiento de la memoria se han realizado utilizando administraciones post-entrenamiento. Este momento de administración comporta fundamentalmente dos ventajas (Gold y van Buskirk, 1975; McGaugh, 1983): en primer lugar, una administración previa al entrenamiento podría comportar la alteración de la ejecución más que, o junto a, la alteración de los procesos de consolidación de la memoria; en segundo lugar, los tratamientos post-entrenamiento

to actúan en el momento en el que se supone que la memoria se consolida. No obstante, para la correcta interpretación del efecto de los tratamientos administrados después del entrenamiento deben tomarse las siguientes precauciones (McGaugh, 1989a): asegurarse de que el tratamiento no tenga por sí mismo un efecto recompensante ni de castigo, y diferenciar los posibles efectos directos sobre el almacenamiento de la memoria de los relacionados con los fenómenos de dependencia de un estado.

Existe una gran cantidad de trabajos, realizados con machos y hembras de diversas especies animales, en los cuales se ha estudiado el efecto de la adrenalina administrada post-entrenamiento sobre la retención de un condicionamiento. En un experimento típico, el animal es sometido a un entrenamiento en una determinada tarea e inmediatamente después de la sesión, o en algunos casos transcurrido un cierto tiempo, el sujeto recibe una administración periférica de una determinada dosis de adrenalina. Tras un período de descanso (generalmente 24 horas) el sujeto es sometido a una sesión de retención (véase tabla 1).

Analizaremos los efectos de la adrenalina administrada post-entrenamiento sobre la retención teniendo en cuenta los siguientes aspectos: el tipo de tarea, la dependencia de la dosis administrada, la interacción entre la dosis administrada y los niveles de adrenalina endógena, la demora entre la sesión de entrenamiento y la administración de la hormona y el tiempo de retención.

Tipo de tarea

La adrenalina es capaz de modular la retención de diferentes tareas (véase tabla 1). Ello apoya la idea de que esta hormona, administrada post-entrenamiento, altera la ejecución en la prueba de retención

mediante la modulación de los procesos de consolidación de la memoria, descartando un efecto indirecto sobre otras variables que pudieran afectar a la ejecución. Es decir, el hecho de que la adrenalina sea capaz de afectar a la retención de condicionamientos con un componente locomotor muy distinto como son la evitación pasiva, la evitación activa de dos sentidos y los aprendizajes de discriminación visual en laberintos en Y, hace difícil imaginar un posible efecto inhibitor o potenciador de la adrenalina sobre la actividad locomotriz que pudiera estar afectando a la ejecución durante la sesión de retención. Asimismo, el hecho de que la adrenalina sea capaz de modular la retención de tareas aversivas y apetitivas (véase tabla 1), es contrario a la posibilidad sugerida por Carey (1987) según la cual la adrenalina no actuaría directamente sobre los mecanismos de consolidación de la memoria, sino que amplificaría de alguna manera los efectos de la estimulación nociva utilizada en los condicionamientos aversivos, provocando una distorsión en la percepción de la intensidad del shock. Además, existen trabajos en los que se ha mostrado que la administración post-entrenamiento de una dosis de adrenalina capaz de afectar a la retención de los animales entrenados no afecta a la ejecución de un grupo de animales que han realizado el mismo proceso de entrenamiento sin la presentación del estímulo incondicionado, ya sea aversivo o apetitivo (Gold, van Buskirk y Haycock, 1977; Sternberg, Isaacs, Gold y McGaugh, 1985a). Por tanto, la adrenalina no tiene por sí misma, en las dosis utilizadas, características de refuerzo aversivo ni apetitivo.

En definitiva, la capacidad de la adrenalina para mejorar o disminuir la retención de diversos tipos de tareas, junto con la exclusión de otros factores que podrían estar alterando la ejecución en sí misma durante la prueba de

Tabla 1.

Efecto de la administración de adrenalina periférica post-entrenamiento sobre la retención de diversos tipos de tareas

a) Evitación pasiva

AUTORES	SUJETOS	SHOCK	DEMORA RETENCIÓN	DOSIS ADRENALINA	DEMORA TRAT.	RESULTADOS
Bennett et al. 1990*	Ratas Sprague- Dawley ♂	0.6 mA	24 h.	- 0.1 mg/kg (sc)	Inmediato	- =
		ídem	7 días	ídem	ídem	- =
Cahill y McGaugh, 1991*	Ratas Sprague- Dawley ♂	0.35 mA	24 h.	- 0.1 mg/kg (ip)	Inmediato	- †
de Almeida et al. 1983	Ratas Wistar ♀	0.3 mA	24 h.	- 0.625 µg/rata (ip)	Inmediato	- †
		0.8 mA	ídem	ídem	ídem	- ↓
del Cerro y Borrell, 1988*	Ratas Wistar ♂	0.3 mA	24 h.	- 0.5 mg/kg (sc)	5 min post- entrenamiento	- †
Gold y van Buskirk, 1975	Ratas Sprague- Dawley ♂	0.7 mA	24 h.	- 0.001, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5 mg/kg (sc)	Inmediato	- 0.001 = - 0.01, 0.05, 0.1 † - 0.5 =
				- 0.1 mg/kg (sc)	Inmediato, 10 min, 30 min o 2 horas post- entrenamiento	- Inmediato o 10 min post † - 30 min o 2 h post- entrenamiento =
Gold y van Buskirk, 1976	Ratas Sprague- Dawley ♂	0.7 mA	24 h.	- 0.1 mg/kg (sc)	Inmediato	- †
Gold y van Buskirk, 1978a	Ratas Sprague- Dawley ♂	0.7 mA	24 h.	- 0.001, 0.1, 0.5 mg /kg	Inmediato	- 0.001 = - 0.1 † - 0.5 ↓
		2 mA	24 h.	- 0.1 mg/kg	Inmediato	- ↓
Gold y van Buskirk, 1978b*	Ratas Sprague- Dawley ♂	0.7 mA	24 h.	- 0.1 mg/kg (sc)	Inmediato	- †
		2 mA	ídem	ídem	ídem	- ↓
Gold et al. 1977	Ratones Ha/ICR ♂	0.45 mA	24 h.	- 0.003, 0.001, 0.03, 0.05, 0.1, 0.3, 0.5, 1 mg/kg (sc)	Inmediato	- 0.003, 0.001 = - 0.03, 0.05 † - 0.1, 0.3, 0.5 = - 1 ↓
				- 0.05, 0.5 mg/kg (sc)	Inmediato, 10 min o 30 min post- entrenamiento	- 0.05: inmediato † 10 o 30 min = - 0.5: inmediato = 10 min † 30 min =
Introini-Collison y McGaugh, 1987	Ratones CFW ♂	0.7 mA	24 h.	- 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 mg/kg (ip)	Inmediato	- 0.003 = - 0.01 † - 0.03, 0.1 = - 0.3 ↓
		0.35 mA	24 h.	- 0.1, 0.3, 1 mg/kg (ip)	Inmediato	- 0.1 = - 0.3 † - 1 ↓
Introini-Collison y McGaugh, 1988	Ratones CFW ♂	0.7 mA	24 h.	- 0.01, 0.3 mg/kg (ip)	Inmediato	- 0.01 † - 0.3 ↓
Introini-Collison et al. 1992	Ratones CFW ♂	0.5 mA	48 h.	- 0.1 mg/kg (ip)	Inmediato	- †

retención (efectos motrices, distorsión perceptual, valor de castigo o recompensa), apoyan la idea de que esta hormona es capaz de modular la retención

actuando sobre los procesos de consolidación de la memoria que tienen lugar después del entrenamiento (McGaugh, 1989b).

Tabla 1.
(continuación)

AUTORES	SUJETOS	SHOCK	DEMORA RETENCIÓN	DOSIS ADRENALINA	DEMORA TRAT.	RESULTADOS
Izquierdo et al. 1988*	Ratas Wistar ♀	0.3 mA	24 h.	- 5 µg/kg (ip)	1 min post-entrenamiento	- †
Izquierdo y Dias, 1983a	Ratas Wistar ♀	0.3 mA	24 h.	- 5, 50 µg/kg (ip)	Inmediato	- †
		0.5 mA	ídem	ídem	ídem	- †
Izquierdo y Dias, 1983b*	Ratas Wistar ♀	1 mA	24 h.	- 5 µg/kg (ip)	Inmediato	- †
Izquierdo y Dias, 1983c*	Ratas Wistar ♀	0.5 mA	24 h.	- 5 µg/kg (ip)	Inmediato	- †
Izquierdo y Dias, 1985*	Ratas Wistar ♀	0.3 mA	24 h.	- 5 µg/kg (ip)	Inmediato	- †
Izquierdo y Ferreira, 1989*	Ratas Wistar ♀	0.3 mA	6 h.	- 6.25, 125 µg/kg (ip)	Inmediato	- 6.25 † - 125 †
Izquierdo y McGaugh, 1987*	Ratones CFW y Swiss Webster ♂	0.6 mA	3 h.	- 25 µg/ratón	Inmediato	- †
			6 h.	ídem	ídem	- †
Izquierdo y Netto, 1985	Ratas Wistar ♀	0.3 mA	0 h.	- 5 µg/kg (ip, 6 min pre-entrenamiento)		- =
			3 h.	- 5 µg/kg (ip)	Inmediato	- †
			6 h.	ídem	ídem	- †
Izquierdo y Pereira, 1989*	Ratas Wistar ♀	0.2 mA	6 h.	- 5 µg/kg (ip)	Inmediato	- † retención en los animales que permanecen en su jaula, y bloquea el efecto disruptor de la sesión de extinción, pero no altera el efecto disruptor de la sesión de tonos
Liang et al. 1986*	Ratas Sprague-Dawley ♂	0.7 mA	24 h.	- 0.1 mg/kg (sc)	Inmediato	- †
Liang y McGaugh, 1983*	Ratas Sprague-Dawley ♂	0.7 mA	24 h.	- 0.01, 0.1, 1 mg/kg (sc)	Inmediato	- †
Liang et al. 1990*	Ratas Sprague-Dawley ♂	0.7 mA	24 h.	- 0.01, 0.1, 0.5 mg/kg (sc)	Inmediato	- 0.01 = - 0.1 † - 0.5 =
McGaugh et al. 1987*	Ratas Sprague-Dawley ♂	0.6 mA	24 h.	- 0.1 mg/kg (sc)	Inmediato	- †
Netto y Maltchik, 1990	Ratas Wistar ♂ y ♀	0.3 mA (3 sesiones)	24 h.	- 5 µg/kg (ip, después de la primera o segunda sesión)	Inmediato	- † (tanto después de la primera como de la segunda sesión)
Sternberg et al. 1986*	Ratas Sprague-Dawley ♂	0.35 mA	24 h.	- 0.01 mg/kg (sc)	Inmediato	- †
Sternberg et al. 1985b	Ratones CFW ♂	0.6 mA	24 h.	- 0.01, 0.1 mg/kg (sc)	Inmediato	- †

Dependencia de la dosis administrada

El efecto de la adrenalina sobre la consolidación de la memoria es dosis dependiente, es decir, esta hormona puede tener

un efecto facilitador o disruptor, o simplemente no tener efecto, en función de la dosis administrada (véase tabla 1). Esta relación entre la dosis de adrenalina inyectada después del entrenamiento y el

Tabla 1.
(continuación)

b) Discriminación visual en laberinto en Y

AUTORES	SUJETOS	TAREA	DEMORA RETENCIÓN	DOSIS ADRENALINA	DEMORA TRAT.	RESULTADOS
Introini-Collison y McGaugh, 1986	Ratones	Aversiva 0.35 mA	24 h.	- 0.3, 1 mg/kg (ip)	Inmediato	- 0.3 † - 1 †
			1 semana	ídem	ídem	- 0.3 † - 1 †
			1 mes	ídem	ídem	- 0.3 † - 1 †
Introini-Collison y McGaugh, 1987	Ratones CFW ♂	Aversiva 0.35 mA	24 h.	- 0.1, 0.3, 1 mg/kg (ip)	Inmediato	- 0.1 = - 0.3 † - 1 †
Introini-Collison y McGaugh, 1988	Ratones CFW ♂	Aversiva 0.7 mA	24 h.	- 0.3, 1 mg/kg (ip)	Inmediato	- 0.3 † - 1 †
Introini-Collison et al. 1992	Ratones CFW ♂	Aversiva 0.35 mA	48 h.	- 0.1 mg/kg (ip)	Inmediato	- †
Sternberg et al. 1985a*	Ratas Sprague-Dawley ♂ y ratones Swiss-Webster y WW ♂	Apetitivo	24 h.	- 0.01 mg/kg (sc)	Inmediato	- †
			ídem	ídem	30 min post-entrenamiento	- =
Sternberg et al. 1985b	Ratones CFW ♂	Apetitivo	24 h.	- 0.1 mg/kg (sc)	Inmediato	- †

c) Otras tareas

AUTORES	SUJETOS	TAREA	DEMORA RETENCIÓN	DOSIS ADRENALINA	DEMORA TRAT.	RESULTADOS
Bennett et al. 1990*	Ratas Sprague-Dawley	Evit. activa 1 sentido 1 sesión de 3 ensayos 0.6 mA	24 h.	- 0.1 mg/kg (sc)	Inmediato	- =
			ídem	ídem	ídem	- =
Costa et al. 1993	Ratas Wistar ♂	Evit. activa 2 sentidos 5 sesiones de 10 ensayos 0.5 mA	20 días	- 0.05, 0.1 mg/kg (ip) tras cada sesión	Inmediato	- 0.05 † proceso de adquisición a partir 3ª sesión - 0.1 =
Costa et al. 1994	Ratas Wistar ♂	Evit. activa 2 sentidos 1 sesión de 30 ensayos 0.5 mA	24 h.	- 0.01, 0.05 mg/kg (ip)	Inmediato	- =
			20 días	ídem	Inmediato	- † 0.01 > 0.05
Netto y Maltchik, 1990*	Ratas Wistar ♂ y ♀	Evit. activa 2 sentidos 3 sesiones (20 ensayos) 0.4 mA	24 h.	- 5 µg/kg (ip) sólo tras la 1ª o 2ª sesión	Inmediato	- †
Christianson y Mjörndal, 1985	Humanos	Asociación de rostros humanos	12 minutos	- 0.007 mg/kg (iv)	2 min pre-entrenamiento	- =
Gold et al. 1984	Ratas Sprague-Dawley	Potenciación a largo plazo en hipocampo de ratas anestesiadas	Registro durante 2 horas	- 0.01, 0.1, 1, 2 mg/kg (sc)	Tras anestesia y antes inducción potenciación	- 0.1: = respuesta basal y † inducción - 0.01, 1, 2 =
Guaza et al. 1986	Ratas Wistar ♂	Condicionamiento de preferencia por un gusto	24 h.	- 0.01, 0.05, 0.1 mg/kg (sc)	Inmediato	- 0.01 = - 0.05 † - 0.1 =
Weinberger et al. 1984*	Ratas Sprague-Dawley ♂	Condicionamiento clásico realizado bajo anestesia profunda	10 días (supresión cond. ingesta)	- 0.01, 0.1, 1 mg/kg (sc)	Inmediato	- Adrenalina posibilita el condicionamiento

†, facilitación respecto al grupo vehículo; †, disrupción respecto al grupo vehículo; =, no diferenciable del grupo vehículo; *, los sujetos de estos trabajos recibían alguna otra manipulación (cánulas de control, inyecciones de vehículo pre-entrenamiento, etc) a parte de la administración de adrenalina o vehículo.

efecto sobre la memoria parece ajustarse a una función en forma de U invertida, es decir, en general, las dosis bajas o moderadas de adrenalina mejoran la retención, mientras que las dosis elevadas la empeoran. En este caso, el tipo de función en forma de U invertida no indica una simple disminución de la respuesta a medida que aumentamos la dosis a partir de un cierto pico, sino que refleja un efecto «dual», ya que las dosis altas tienen el efecto contrario a las dosis moderadas. Estos efectos duales son bastante comunes en la modulación de los procesos de memoria, y se ha propuesto que podrían ser el reflejo de la actuación de la droga sobre al menos dos grupos de acciones a nivel celular (un grupo que facilita, y otro que deteriora la memoria) que se activarían en un rango de dosis diferentes (Cherkin y Flood, 1988). En concreto, en el caso de la adrenalina, algunos trabajos en los que se administró adrenalina y algún antagonista de los diversos tipos de receptores adrenérgicos parecen indicar que en el caso del efecto facilitador sobre la memoria serían los receptores β -adrenérgicos los más directamente implicados, mientras que los receptores α -adrenérgicos jugarían un papel crucial para que se produjera el efecto disruptor (Gold y van Buskirk, 1978b; Introini-Collison, Saghafi, Novack y McGaugh, 1992; Izquierdo y Dias, 1983b; Sternberg et al., 1985a; Sternberg, Korol, Novack y McGaugh, 1986).

Interacción entre la dosis administrada y el nivel de adrenalina endógena

El rango de dosis en el cual se observa esta relación dosis-efecto en forma de U invertida depende en buena medida de la especie a la que pertenecen los sujetos experimentales y de la tarea, pero el sentido concreto del efecto (facilitación o disruptión) está relacionado fundamentalmente con los parámetros utilizados durante el

entrenamiento. Así, una dosis determinada que facilita la retención de un condicionamiento de evitación pasiva en el que se ha utilizado un shock de baja intensidad empeora la retención cuando se utiliza un shock de alta intensidad (de Almeida, Kapczynski y Izquierdo, 1983; Gold y van Buskirk 1978a, 1978b; Izquierdo y Dias, 1983a).

La explicación de este fenómeno la encontramos en el hecho de que, como ya hemos visto, la propia situación de entrenamiento produce un aumento en la liberación de adrenalina desde la médula adrenal. Parece ser que la adrenalina administrada tras el entrenamiento se suma a la liberada por la propia situación de condicionamiento, y es este nivel total de hormona circulante el que ejerce su efecto sobre la retención (McCarty y Gold, 1981). Así, cuando el nivel de adrenalina en sangre es óptimo (entrenamiento realizado con shock de alta intensidad, o con shock de baja intensidad junto con la administración de una dosis moderada de adrenalina) el grado de retención es bueno, y, por el contrario, cuando la concentración total de adrenalina plasmática no alcanza (shock bajo) o sobrepasa (shock bajo junto con la administración de una dosis alta de adrenalina, o shock alto junto con la administración de una dosis moderada de adrenalina) el nivel óptimo se produce una mala retención.

Demora entre la sesión de entrenamiento y la administración de adrenalina

Algunos trabajos han mostrado que la administración de una dosis de adrenalina que modula la retención cuando es administrada justo tras el entrenamiento, es decir cuando aumenta de forma natural el nivel de adrenalina plasmática (véase *Liberación por la situación de entrenamiento*), pierde mucha potencia cuando dicha administración se realiza 10 minutos des-

pués del condicionamiento, y no tienen ningún efecto cuando la demora se aumenta hasta los 30 minutos (véase tabla 1). Esta dependencia del tiempo es muy frecuente en los tratamientos moduladores de la consolidación de la memoria y, en general, se interpreta como una disminución a lo largo del tiempo de la susceptibilidad de los propios procesos de memoria a ser modificados. Esta disminución del efecto de la adrenalina sobre la retención a medida que aumenta la demora entre el entrenamiento y la administración, o lo que es lo mismo, a medida que disminuye el período entre la administración y la prueba de retención, permite descartar un posible efecto de la adrenalina sobre la sensibilidad a los estímulos presentes durante la sesión de retención que pudiera afectar indirectamente a la ejecución.

Existen unos resultados aparentemente contradictorios respecto a esta dependencia temporal. Gold, van Buskirk y Haycock (1977) mostraron que una dosis de adrenalina que no había resultado efectiva tras su administración justo después del entrenamiento, por ser superior a las dosis facilitadoras e inferior a las dosis disruptoras, facilitó la retención cuando fue administrada 10 minutos después del entrenamiento. Este fenómeno aparentemente paradójico podría ser explicado nuevamente por la interacción vista en el apartado anterior entre el tratamiento y la adrenalina liberada por el propio entrenamiento. En el caso de la administración inmediata, la concentración resultante de hormona circulante en sangre sobrepasa el nivel óptimo para producir una facilitación, aunque no tanto como para producir interrupción; sin embargo, 10 minutos después del entrenamiento la respuesta fisiológica a la situación de entrenamiento ha disminuido, y la administración de adrenalina supone un suplemento capaz de prolongar la exposición del animal a niveles óptimos de adrenalina plasmática.

Así pues, la demora entre el final del entrenamiento y la administración de adrenalina parece ser un parámetro temporal de gran importancia en el efecto modulador de esta hormona, pero también debe tenerse en cuenta la duración del período de exposición del animal a niveles óptimos de adrenalina en sangre.

Demora de la prueba de retención

El efecto modulador de la adrenalina sobre la memoria se ha estudiado en la inmensa mayoría de los casos en pruebas de retención realizadas 24 horas después de la finalización del entrenamiento. Sin embargo, este efecto, ya sea facilitador o disruptor, también ha podido ser observado en pruebas de retención a más largo plazo como son 48 horas, 7, 10 o 20 días, o incluso 1 mes después del entrenamiento (véase tabla 1).

Asimismo el efecto modulador de la adrenalina también se ha observado en pruebas de retención realizadas en períodos inferiores a las 24 horas, en concreto a las 3 y 6 horas (véase tabla 1).

En resumen, vemos que el efecto modulador de la adrenalina post-entrenamiento sobre la retención puede ser observado en un amplio rango de demoras entre la adquisición de la tarea y la prueba de retención; sin embargo, existe un trabajo realizado en nuestro laboratorio (Costa et al., 1994) en el cual la administración de esta hormona tras un entrenamiento masivo de evitación activa de dos sentidos facilitó la retención de este condicionamiento en una prueba realizada 20 días después, pero no afectó a la retención cuando la prueba de memoria se realizaba a las 24 horas. Estos resultados sugieren que, al menos en algunas condiciones, el efecto facilitador de la adrenalina requiere algún tiempo para manifestarse.

Efectos de la interferencia en el funcionamiento del sistema adrenérgico

Tal como ya dijimos, otra condición que debe cumplir un sistema hormonal para ser considerado un sistema endógeno de modulación de la memoria es que la interferencia en su funcionamiento normal, ya sea actuando sobre la liberación de la hormona o sobre sus receptores, debería alterar la retención. Quizás sea en este punto donde existe más conflicto respecto a que la adrenalina pueda ser un modulador endógeno de la memoria.

Bloqueo de los receptores adrenérgicos

Respecto al efecto del bloqueo de los receptores adrenérgicos, los resultados son bastante contradictorios. Así, algunos estudios realizados en humanos tratados con antagonistas β -adrenérgicos como terapia antihipertensiva han descrito algunos problemas de memoria, pero este no ha sido siempre el efecto observado (Madden, Blumenthal, Ekelund, Krantz, Light y McKee, 1986; Turkkan, 1988). Un trabajo reciente (Cahill, Prins, Weber y McLaugh, 1994) podría explicar esta aparente discrepancia de resultados. En este experimento, la administración de propranolol, un bloqueador de los receptores β -adrenérgicos utilizado frecuentemente para el tratamiento de la hipertensión, disminuyó la memoria a largo plazo, pero sólo de aquellas situaciones con un fuerte componente emocional, es decir, aquellas en las que existe una mayor liberación de adrenalina.

Discrepancias similares se observan en los trabajos realizados con animales de experimentación. La mayoría de los experimentos realizados con administraciones periféricas de antagonistas de los diferentes tipos de receptores adrenérgicos en ratas y ratones no han observado efectos

sobre la retención en diferentes situaciones experimentales. Sin embargo, algunos trabajos han observado que la administración aguda o crónica de antagonistas adrenérgicos provoca una disrupción de la memoria cuando se ha entrenado a los sujetos en algunas tareas concretas (Foerch, Nielson, Clark, Krahl y Jensen, 1993; Gold, Vogt y Hall, 1986). Pero quizás el resultado más sorprendente sea el obtenido en un experimento de Sternberg et al. (1986), en el cual tanto la administración de propranolol como de atenolol produjo una facilitación de la retención de un condicionamiento de evitación pasiva.

En definitiva, la mayoría de los resultados de los estudios realizados con antagonistas de los receptores adrenérgicos aportan poca información sobre la posible implicación de la adrenalina endógena en la modulación de los procesos de memoria. Además, la interpretación de los resultados de estos trabajos se complica por el hecho de que la mayoría de estudios han utilizado antagonistas adrenérgicos que pueden atravesar la barrera hematoencefálica con cierta facilidad y que, por tanto, pueden estar afectando a los receptores noradrenérgicos del sistema nervioso central.

Interferencia en la liberación de adrenalina

Para estudiar el papel de la adrenalina endógena en la modulación de la memoria resultan más interesantes los trabajos en los que se ha interferido en la liberación normal de esta hormona (véase tabla 2). En concreto, el efecto esperable tras la anulación de la liberación de adrenalina sería una disminución de la retención, pero tampoco éste ha sido siempre el resultado observado. La razón de esta disparidad de resultados se debe al efecto diferencial tanto de la adrenalectomía como de la desmedula-

Tabla 2.

Efectos de la adrenalectomía y de la desmedulación adrenal (separados por un trazo doble) sobre la retención y la potenciación a largo plazo

AUTORES	TAREA	INTERVENCIÓN	DEMORA ENTRE LA INTERVENCIÓN Y EL ENTRENAMIENTO	EFFECTOS SOBRE LA RETENCIÓN
Borell et al. 1983a	Evit. pasiva (0.5 mA 2")	- Intacto, SHAM, ADX	- 4, 24, 48, 72, 120, 168, 240 h.	- SHAM (4, 24, 48, 72, 120, 168, 240) = - ADX (4, 24, 48, 72, 120) ↓ - ADX (168, 240) =
	Evit. pasiva (0.5 mA 2") (1 mA 2")	- SHAM, ADX	- 48 h.	- ADX (48): 0.5 mA ↓ 1 mA =
Borrell et al. 1983b	Evit. pasiva (0.5 mA 2")	- SHAM, ADX	- 48 h	- ADX (48): ↓
Borrell et al. 1984	Evit. pasiva (0.5 mA 2")	- SHAM, ADX	- 48 h.	- ADX (48): ↓
Hall y Gold, 1990	Evit. pasiva (0.5 mA 2")	- SHAM, ADX	- 24, 48, 192 h.	- ADX (24) = - ADX (48) ↓ - ADX (192) =
Bennett et al. 1985	Evit. pasiva (1 mA 2")	- SHAM, ADXM	- 10-14 días	- ADXM =
	Evit. activa (8 ensayos 640 μA 30")	- SHAM, ADXM	- 10-14 días	- ADXM =
Borrell et al. 1983a	Evit. pasiva (0.5 mA 2")	- SHAM, ADXM	- 48, 240 h.	- ADXM (48) ↓ - ADXM (240) ↓
Liang et al. 1986	Evit. pasiva (1 mA 1")	- SHAM, ADXM	- 24 h.	- ADXM (24) ↓
Liang y McGaugh, 1987	Evit. pasiva (0.5 mA 1") (0.64 mA 1") (0.75 mA 1")	- SHAM, ADXM	- 360 h.	- ADXM (360): 0.5 mA ↓ 0.64 mA ↓ 0.75 mA =
Martínez et al. 1980	Evit. pasiva (0.5 mA 1") (0.75 mA 1")	- SHAM, ADXM	- 168 h.	- ADXM (168): 0.5 mA = 0.75 mA =
Shors et al. 1990	Inducción de potenciación a largo plazo en hipocampo	- Intacto, ADXM	- 672 h.	- ADXM (672) ↓ la inducción de potenciación a largo plazo
White y Messier, 1988	Condicionamiento clásico (supresión cond. ingesta bebida) (0.6, 0.8, 2 mA) (2 ó 10 ensayos)	- Intacto, SHAM, ADXM	- ?	- SHAM y ADXM: 2 mA 10 ensayos = 2 mA 2 ensayos ↓

ADX, adrenalectomía; ADXM, desmedulación adrenal; SHAM, operación control; ↓, disminución de la retención respecto al grupo control adecuado; =, no diferenciable respecto al grupo control adecuado

ción adrenal en función de los parámetros utilizados en el experimento: el tiempo transcurrido entre la intervención quirúrgica y la sesión de entrenamiento, y la intensidad del shock utilizado en el entrenamiento. Así, el efecto deteriorante de la desmedulación adrenal es observable aún cuando existe una importante demora (240, 780 horas)

entre la intervención y el entrenamiento, mientras que en el caso de la adrenalectomía no se observa una disminución en la retención cuando este intervalo de tiempo es superior a las 120 horas (véase tabla 2). La falta de efecto de la adrenalectomía en demoras superiores se ha relacionado con un aumento de la ACTH circulante que tiende a compen-

sar la falta de corticoesterona plasmática (Borrell et al. 1983a).

Respecto a la intensidad del shock utilizado en el entrenamiento parece que el efecto disruptor sólo se observa si se ha utilizado un shock de baja intensidad, pero no cuando se utiliza un shock de alta intensidad (Borrell et al., 1983a; Liang y McGaugh, 1987; White y Messier, 1988). Se ha sugerido (Liang y McGaugh, 1987) que esta falta de efecto sobre la retención de condicionamientos adquiridos en condiciones de shock de alta intensidad se debe a un efecto compensatorio de otras hormonas moduladoras de la memoria relacionadas con el estrés.

Una vez vista la importancia de los parámetros de entrenamiento en la expresión del efecto de la adrenalectomía sobre la retención, y descartándose una disminución de la reactividad al shock (Borrell et al., 1983a), cabe preguntarse cual de los sistemas hormonales alterados de la corteza o de la médula adrenales es la causa de este efecto. Existen varios trabajos que apuntan que la principal responsable de este efecto deteriorante es la adrenalina. En primer lugar, el efecto no parece debido a un déficit de corticoesterona plasmática ni a los receptores de glucocorticoides cerebrales, ya que animales adrenalectomizados a los que se les había realizado un tratamiento sustitutorio de corticoesterona o de dexametasona, mostraron la misma disminución de la retención que los animales adrenalectomizados no tratados (Borrell et al., 1983a; Borrell, de Kloet y Bohus, 1984). En segundo lugar, tal y como ya hemos visto, la simple desmedulación adrenal comporta unos déficits de la retención similares a los producidos por la adrenalectomía. Además, la administración de adrenalina periférica es capaz de bloquear de manera dosis-dependiente la disrupción de la memoria producida tanto por la adrenalectomía como por la desmedulación adrenal (Bo-

rell, de Kloet y Bohus, 1984; Borrell et al., 1983a, 1983b).

En resumen, vemos que la adrenalectomía y la desmedulación adrenal afectan negativamente a la retención y que en este efecto, que no es observable cuando el entrenamiento se realiza mucho tiempo después de la intervención en el caso de la adrenalectomía o cuando el condicionamiento implica un shock de alta intensidad, el principal responsable parece ser la falta de adrenalina.

Adrenalina y déficits de memoria relacionados con la edad

La capacidad para retener información recién adquirida durante un período más o menos largo no es igual a lo largo de la vida de un individuo, sino que presenta una evolución ontogenética natural. Estas diferencias se manifiestan especialmente en un déficit de memoria en los animales inmaduros y en la senectud. Generalmente estos déficits se han relacionado con una hipofunción de los mecanismos de almacenamiento de la información y pocas veces se ha estudiado la posible participación no tanto de los mecanismos de memoria en sí mismos como de los mecanismos de modulación de la memoria; es decir, la falta de madurez y el envejecimiento fisiológico de los mecanismos que normalmente modulan el almacenamiento de la memoria, potenciándolo, podrían ayudar a explicar la amnesia infantil y senil respectivamente.

Déficits de memoria en animales inmaduros

Gold, Murphy y Cooley (1982) mostraron que, en la rata, la capacidad de retención de un condicionamiento de evitación pasiva mejora significativamente entre los 14 (mala retención en pruebas realizadas 1 o 24 horas tras el entrenamiento) y los 20 días (buena retención en ambas pruebas).

La administración de adrenalina post-entrenamiento en los animales de 16 días de edad, capaces de aprender y recordar la tarea durante 1 hora, pero no durante 24 horas, facilitó de forma dosis dependiente la retención, permitiendo las dosis moderadas una buena ejecución de la tarea incluso en la prueba de memoria realizada 24 horas después del entrenamiento. En este mismo trabajo se observó que los animales de 16 días de edad no mejoraban la retención al ser entrenados con un shock de alta intensidad, a diferencia de lo que hemos visto anteriormente que ocurre en adultos, en los que se produce un aumento de la liberación de adrenalina y un alto nivel de retención. Los resultados de estos experimentos, junto con el hecho de que la respuesta al estrés no parece madurar hasta los 16-20 días de edad (Black, Bloom y Hamill, 1978; Chalmers y Levine, 1974), sugieren que los déficits de memoria que muestran los animales inmaduros son debidos en un primer momento a una falta de desarrollo de los sistemas de almacenamiento de la información, pero una vez estos mecanismos han madurado, existe un período donde, a pesar de existir los mecanismos necesarios para el almacenamiento, éste no es promovido por la falta de madurez de los sistemas moduladores endógenos como el de la adrenalina.

Déficits relacionados con el envejecimiento

Respecto a la pérdida de memoria ligada al envejecimiento, la mayoría de los trabajos se han focalizado en la degeneración de los sistemas colinérgicos, pero también existe un patrón irregular de liberación de catecolaminas respecto a los animales jóvenes. Así, por ejemplo, existe una disminución de la liberación de adrenalina en situaciones de estrés (McCarty, 1981). En este sentido, Sternberg et al. (1985b) estudiaron en una serie de experimentos la posibilidad de revertir la am-

nesia de los animales viejos con la administración de adrenalina post-entrenamiento. Así, mientras que ratas y ratones de 24 meses de edad mostraban en condiciones normales una retención muy baja de diversas tareas en pruebas de memoria realizadas 1, 7 o 14 días después del entrenamiento, la administración de adrenalina post-entrenamiento tanto a estos animales como a los animales jóvenes (4 meses de edad) igualó sus retenciones, e incluso facilitó la retención de los animales viejos tratados con adrenalina respecto a los animales jóvenes tratados con vehículo.

En resumen, las diferencias en la liberación de adrenalina ante la situación de entrenamiento respecto a los animales adultos, por falta de desarrollo del sistema o por disminución de la respuesta, podría explicar en parte los déficits de memoria observados en los animales en diferentes momentos de su evolución ontogenética.

La adrenalina como un mecanismo de acción común de diversos tratamientos moduladores de la memoria

Gold y Sternberg (1978) propusieron la posibilidad de que diversos tratamientos moduladores de la memoria con mecanismos de acción aparentemente muy distintos podrían tener en común la producción de estrés en los sujetos experimentales y, como resultado, la liberación de adrenalina. Según la hipótesis de estos autores sería esta liberación de adrenalina la verdadera responsable del efecto modulador de esos tratamientos sobre la memoria. A pesar de que esta hipótesis se propuso originalmente para los tratamientos capaces de producir amnesia retrógrada, posteriormente fue ampliada para tratamientos moduladores de la memoria, tanto facilitadores como disruptores (Gold, 1989; Sternberg, Gold y McGaugh, 1983). Existen diversos trabajos que parecen apoyar esta hipótesis; así, la administración periférica de

diversos antagonistas adrenérgicos es capaz de bloquear el efecto modulador de tratamientos aparentemente tan distintos como la estimulación del córtex frontal (Gold y Sternberg, 1978; Sternberg y Gold, 1980; Sternberg, Gold y McGaugh, 1983), la estimulación de la amígdala (Gold y Sternberg, 1978; Sternberg y Gold, 1981), la administración de un inhibidor de la síntesis de proteínas (cicloheximida) (Gold y Sternberg, 1978; Gold y Sternberg, 1980), o la administración de un agente convulsivo (pentilenetetrazol) o de un inhibidor de la dopamina- β -hidroxilasa (dietilditiocarbamato) (Gold y Sternberg, 1978). Hay que señalar sin embargo que algunos de estos resultados han sido bastante discutidos (Squire, Davis y Spanis, 1980).

Conclusiones

En definitiva, la adrenalina cumple la mayoría de los requisitos propuestos para

considerar que se trata de una hormona implicada, en condiciones fisiológicas, en la modulación de la memoria. Además, es posible que este mecanismo endógeno sea la vía de acción común de diversos tratamientos moduladores de la memoria, los cuales ejercerían sus efectos a través de la liberación de esta hormona. Acerca del mecanismo concreto de acción de la adrenalina sobre los procesos de memoria se han propuesto básicamente dos posibilidades: afectación del sistema noradrenérgico de la amígdala y alteración de los niveles plasmáticos de glucosa (Gold y Stone, 1988; McGaugh, 1989a; McGaugh et al., 1990).

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a una beca FPI del MEC (D.C.M.) y a ayudas DGICYT (PB89-0315) y DGU (1990).

Referencias

- Black, I.B.; Bloom, E.M. y Hamill, R.W. (1978). Central regulation of sympathetic neuron development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 25, 139-156.
- Bennett, C.; Liang, K.C. y McGaugh, J.L. (1985). Depletion of adrenal catecholamines alters the amnesic effect of amygdala stimulation. *Behavioral Brain Research*, 15, 83-91.
- Bennett, M.C.; Kaleta-Michaels, S.; Arnold, M. y McGaugh, J.L. (1990). Impairment of active avoidance by the noradrenergic neurotoxin DSP4: Attenuation by post-training epinephrine. *Psychopharmacology*, 101, 505-510.
- Borrell, J.; De Kloet, E.R. y Bohus, B. (1984). Corticosterone decreases the efficacy of adrenaline to affect passive avoidance retention of adrenalectomized rats. *Life Sciences*, 34, 99-105.
- Borrell, J.; De Kloet, E.R.; Versteeg, D.H.G. y Bohus, B. (1983a). Inhibitory avoidance deficit following short-term adrenalectomy in the rat: The role of adrenal catecholamines. *Behavioral and Neural Biology*, 39, 241-258.
- (1983b). The role of adrenomedullary catecholamines in the modulation of memory by vasopressin. En Endroczi, E.; de Wied, D.; Angelucci, L. y Scapagnini, V. *Integrative neurohumoral mechanisms: Developments in neuroscience*. Amsterdam: Elsevier/North Holland, p. 85-90.
- Cahill, L. y McGaugh, J.L. (1991). NMDA-induced lesions of the amygdaloid complex block the retention-enhancing effect of posttraining epinephrine. *Psychobiology*, 19, 206-211.
- Cahill, L.; Prins, B.; Weber, M. y McGaugh, J.L. (1994). β -Adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371, 702-704.

- Carey, R.J. (1987). Post-trial hormonal treatments effects: Memory modulation or perceptual distortion? *Journal of Neuroscience Methods*, 22, 27-30.
- Costa-Miserachs, D.; Portell-Cortés, I; Aldavert-Vera, L; Torras-García, M. y Morgado-Bernal, I. (1993). Facilitation of a distributed shuttlebox conditioning by post-training epinephrine, in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 60, 75-78.
- Costa-Miserachs, D.; Portell-Cortés, I; Aldavert-Vera, L; Torras-García, M. y Morgado-Bernal, I. (1994) Long-term memory facilitation by post-training epinephrine. *Behavioral Neuroscience*, 108 (3) (en prensa).
- Chalmers, D.V. y Levine, S. (1974). The development of heart rate responses to weak and strong shock in the preweaning rat. *Developmental Psychobiology*, 7, 519-527.
- Cherkin, A. y Flood, J.F. (1988). Behavioral pharmacology of memory. En Woody, C.D.; Alkon, D.L. y McGaugh, J.L. *Cellular mechanisms of conditioning and behavioral plasticity*, New York: Plenum Press, p. 343-356.
- Christianson, S.A. y Mjorndal, T. (1985). Adrenalin, emotional arousal and memory. *Scandinavian Journal of Psychology*, 26, 237-248.
- De Almeida, M.A.M.R.; Kapczynski, F.P. y Izquierdo, I. (1983). Memory modulation by post-training intraperitoneal, but not intracerebroventricular, administration of ACTH or epinephrine. *Behavioral and Neural Biology*, 39, 277-283.
- Del Cerro, S. y Borrell, J. (1988). Naloxone prevents the facilitatory effect upon retention induced by adrenaline administration in rats. *Psychopharmacology*, 94, 227-231.
- Foerch, B.J.; Nielson, K.A.; Clark, K.B.; Krahl, S.E. y Jensen, R.A. (1993). The effects of β -adrenergic antagonist administration on retention of appetitive and inhibitory-avoidance task. *Abstracts of the Society for Neuroscience*: 368.
- Gold, P.E. (1989). Neurobiological features common to memory modulation by many treatments. *Animal Learning & Behavior*, 17, 94-100.
- Gold, P.E.; Delanoy, R.L. y Merrin, J. (1984). Modulation of long-term potentiation by peripherally administered amphetamine and epinephrine. *Brain Research*, 305, 103-107.
- Gold, P.E., Murphy, J.M. y Cooley, S. (1982). Neuroendocrine modulation of memory during development. *Behavioral and Neural Biology*, 35, 277-293.
- Gold, P.E. y Sternberg, D.B. (1978). Retrograde amnesia produced by several treatments: Evidence for a common neurobiological mechanism. *Science*, 201, 367-369.
- Gold, P.E. y Sternberg, D.B. (1980). Neurobiology of amnesia. *Science*, 209, 837.
- Gold, P.E. y Stone, W.S. (1988). Neuroendocrine effects on memory in aged rodents and humans. *Neurobiology of Aging*, 9, 709-717.
- Gold, P.E. y Van Buskirk, R. (1975). Facilitation of time-dependent memory processes with posttrial epinephrine injection. *Behavioral Biology*, 13, 145-153.
- (1976). Effects of post-training hormone injections on memory process. *Hormones and Behavior*, 7, 509-517.
- (1978a). Posttraining brain norepinephrine concentration: Correlation with retention performance of avoidance training and with peripheral epinephrine modulation of memory processing. *Behavioral Biology*, 23, 509-520.
- (1978b). Effects of α - and β -adrenergic receptor antagonists on post-trial epinephrine modulation of memory: Relationship to post-training brain norepinephrine concentrations. *Behavioral Biology*, 24, 168-184.
- Gold, P.E.; Van Buskirk, R. y Haycock, J. (1977). Effects of posttraining epinephrine injections on retention of avoidance training. *Behavioral Biology*, 20, 197-207.
- Gold, E.; Vogt, J.A. y Hall, J.L. (1986). Glucose effects on memory: Behavioral and pharmacological characteristics. *Behavioral and Neural Biology*, 46, 145-155.
- Guaza, C.; Borrell, S. y Borrell, J. (1986). Effects of adrenaline on the acquisition and maintenance of ethanol preference in a taste conditioning paradigm. *Psychopharmacology*, 90, 336-340.
- Hall, J.L. y Gold, P.E. (1990). Adrenalectomy-induced memory deficits: Role of plasma glucose levels. *Physiology and Behavior*, 47, 27-33.
- Introini-Collison, I.B. y McGaugh, J.L. (1986). Memory: Peptide, neurotransmitters and drug influences. *Clinical Neuropharmacology*, 9, 289-291.
- Introini-Collison, I.B. y McGaugh, J.L. (1987). Naloxone and β -endorphin alter the effects

- of posttraining epinephrine on retention of an inhibitory avoidance response. *Psychopharmacology*, 92, 229-235.
- Introini-Collison, I.B. y McGaugh, J.L. (1988). Modulation of memory by post-training epinephrine: involvement of cholinergic mechanisms. *Psychopharmacology*, 94, 379-385.
- Introini-Collison, I.B.; Saghafi, D.; Novack, G.D. y McGaugh, J.L. (1992) Memory-enhancing effects of posttraining dipivefrin and epinephrine: Involvement of peripheral and central adrenergic receptors. *Brain Research*, 572, 81-86.
- Izquierdo, I.; Dalmaz, C.; Dias, R.D. y Godoy, M.G. (1988). Memory facilitation by posttraining and pretest ACTH, epinephrine, and vasopressin administration: Two separate effects. *Behavioral Neuroscience*, 102, 803-806.
- Izquierdo, I. y Dias, R.D. (1983a). Effect of ACTH, epinephrine, β -endorphin, naloxone, and of the combination of naloxone or β -endorphin with ACTH or epinephrine on memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 8, 81-87.
- (1983b). The influence of adrenergic receptor antagonists on amnesic and anti-amnesic actions of adrenaline and tyramine. *Psychopharmacology*, 80, 181-183.
- (1983c). Memory as a state dependent phenomenon: Role of ACTH and epinephrine. *Behavioral and Neural Biology*, 38, 144-149.
- (1985). Influence on memory of posttraining or pre-test injections of ACTH, vasopressin, epinephrine, or β -endorphin, and their interaction with naloxone. *Psychoneuroendocrinology*, 10, 165-172.
- Izquierdo, I. y Ferreira, M.B.C. (1989). Diazepam prevents post-training drug effects related to state dependency, but not post-training memory facilitation by epinephrine. *Behavioral and Neural Biology*, 51, 73-79.
- Izquierdo, I. y McGaugh, J.L. (1987). Retention impairment by posttraining epinephrine: Role of state dependency and of endogenous opioid mechanisms. *Behavioral Neuroscience*, 101, 778-781.
- Izquierdo, I. y Netto, C.A. (1985). Factors that influence test session performance measured 0, 3, or 6 h after inhibitory avoidance training. *Behavioral and Neural Biology*, 43, 260-273.
- Izquierdo, I. y Percira, M.E. (1989). Post-training memory facilitation blocks extinction but not retroactive interference. *Behavioral and Neural Biology*, 51, 108-113.
- Liang, K.C.; Juler, R.G. y McGaugh, J.L. (1986). Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: Involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Research*, 368, 125-133.
- Liang, K.C. y McGaugh, J.L. (1983). Lesions of the stria terminalis attenuate the enhancing effect of post-training epinephrine on retention of an inhibitory avoidance response. *Behavioural Brain Research*, 9, 49-58.
- (1987). Effects of adrenal demedullation and stria terminalis lesions on retention of an inhibitory avoidance response. *Psychobiology*, 15, 154-160.
- Liang, K.C.; McGaugh, J.L. y Yao, H. (1990). Involvement of amygdala pathways in the influence of post-training intra-amygdala norepinephrine and peripheral epinephrine on memory storage. *Brain Research*, 508, 225-233.
- Madden, J.D.; Blumenthal, J.A.; Ekelund, L.-G.; Krantz, D.S.; Light, K.C. y Mckee, D.C. (1986). Memory performance by mild hypertensives following beta-adrenergic blockade. *Psychopharmacology*, 89, 20-24.
- Martínez, J.L.; Vázquez, B.J.; Rigter, H.; Messing, R.B.; Jensen, R.A.; Liang, K.C. y McGaugh, J.L. (1980). Attenuation of amphetamine-induced enhancement of learning by adrenal demedullation. *Brain Research*, 195, 433-443.
- Mccarty, R. (1981). Aged rats: Diminished sympathetic adrenal medullary response to acute stress. *Behavioral and Neural Biology*, 33, 204-212.
- Mccarty, R. y Gold, P.E. (1981). Plasma catecholamines: Effects of footshock level and hormonal modulation of memory storage. *Hormones and Behavior*, 15, 168-182.
- McGaugh, J.L. (1983). Hormonal influences on memory. *Annual Review of Psychology*, 34, 297-323.
- (1989a). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Annual Review of Neuroscience*, 12, 255-287.
- (1989b). Dissociating learning and performance: Drug and hormone enhancement of

- memory storage. *Brain Research Bulletin*, 23, 339-346.
- McGaugh, J.L.; Bennett, M.C.; Liang, K.C.; Juler, R.G. y Tam, D. (1987). Memory-enhancing effect of posttraining epinephrine is not blocked by dexamethasone. *Psychobiology*, 15, 343-344.
- McGaugh, J.L. y Gold, P.E. (1989). Hormonal modulation of memory. En Brush, F.B. y Levine, S. *Psychoendocrinology*, San Diego, California: Academic Press, p. 305-340.
- McGaugh, J.L.; Introini-Collison, I.B.; Nagahara, A.H. y Cahill, L. (1990). Involvement of the amygdaloid complex in neuromodulatory influences on memory storage. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 14, 425-431.
- Netto, C.A. y Maltchik, M. (1990). Distinct mechanisms underlying memory modulation after the first and the second session of two avoidance tasks. *Behavioral and Neural Biology*, 53, 29-38.
- Shors, T.J.; Levine, S. y Thompson, R.F. (1990). Effects of adrenalectomy and demedullation on the stress-induced impairment of long-term potentiation. *Neuroendocrinology*, 51, 70-75.
- Squire, L.R.; Davis, H.P. y Spanis, C.W. (1980). Neurobiology of amnesia. *Science*, 209, 836-837.
- Sternberg, D.B. y Gold, P.E. (1980). Effects of α - and β -adrenergic receptor antagonists on retrograde amnesia produced by frontal cortex stimulation. *Behavioral and Neural Biology*, 29, 289-302.
- (1981). Retrograde amnesia produced by electrical stimulation of the amygdala: Attenuation with adrenergic antagonists. *Brain Research*, 211, 59-65.
- Sternberg, D.B.; Gold, P.E. y McGaugh, J.L. (1983). Memory facilitation and impairment with suprathreshold electrical brain stimulation: Attenuation with pretrial propranolol injections. *Behavioral and Neural Biology*, 38, 261-268.
- Sternberg, D.B.; Isaacs, K.R.; Gold, P.E. y McGaugh, J.L. (1985a). Epinephrine facilitation of appetitive learning: Attenuation with adrenergic receptor antagonists. *Behavioral and Neural Biology*, 44, 447-453.
- Sternberg, D. B.; Martínez, Jr., J. L.; Gold, P. E. y McGaugh, J. L. (1985b). Age-related memory deficits in rats and mice: Enhancement with peripheral injections of epinephrine. *Behavioral and Neural Biology*, 44, 213-220.
- Sternberg, D.B.; Korol, D.; Novack, G. y McGaugh, J.L. (1986). Epinephrine-induced memory facilitation: Attenuation by adrenergic receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology*, 129, 189-193.
- Turkkan, J.S. (1988). Behavioral performance effects of antihypertensive drugs: Human and animal studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 12, 111-122.
- Weinberger, N.M.; Gold, P.E. y Sternberg, D.B. (1984). Epinephrine enables pavlovian fear conditioning under anesthesia. *Science*, 223, 605-607.
- White, N.M. y Messier, C. (1988). Effects of adrenal demedullation on the conditioned emotional response and on the memory improving action of glucose. *Behavioral Neuroscience*, 102, 499-503.

Acceptedo el 25 de junio de 1994