

El estrés intrauterino afecta el aprendizaje espacial de la progenie de ratas Wistar

Oscar Gonzalez-Perez,* Yunuen Gutiérrez-Smith,* Jorge Guzmán-Muñiz,* Norma A. Moy-López*

* Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Psicología de la Universidad de Colima.

Intrauterine stress impairs spatial learning in the progeny of Wistar rats

ABSTRACT

Introduction. Prenatal stress is a group of psychophysiological responses that a pregnant female shows when confronting by a threatening situation. This produces neurochemical changes that may affect hippocampal development of the offspring. **Aim.** To analyze the effects of intrauterine stress on spatial learning and memory of Wistar rat offspring. **Material and methods.** Wistar rats were divided in two groups: Control and prenatal stress. During the critical period for the development of the central nervous system development (from day 12 to 18 of gestation), the experimental rats were exposed to prenatal stress using a restraint stress model. Control rats were kept under standard housing conditions. At 21-days postpartum, spatial learning and memory were evaluated with the Morris water maze. **Results.** Intrauterine-stressed offspring showed less weight gain (62.7 ± 11.7 g) compared to controls (71.3 ± 7.4 g; $t_{(42)} = 2.87$; $P = 0.006$). Spatial learning assessment indicated that intrauterine-stressed animals showed higher escape latencies (63 ± 14 s) than the control group (49 ± 13 seg; $t_{(42)} = 3.2$, $P = 0.003$). The navigation pattern of the stress group was allocentric as compared to the egocentric strategy shown by controls. No significant statistical differences were found in memory consolidation. **Conclusions.** Intrauterine stress impairs hippocampal function during postnatal development. The knowledge of deleterious effects of intrauterine stress may be helpful in establishing primary prevention strategies of pregnant women exposed to this risk factor.

Key words. Stress. Morris water maze. Growth and development. Cognitive dysfunction. Hippocampus.

INTRODUCCIÓN

El estrés prenatal se define como la reacción inespecífica del organismo ante estímulos psíquicos y físicos,¹ involucra varios procesos de adaptación y

RESUMEN

Introducción. El estrés prenatal comprende un conjunto de respuestas psicofisiológicas que presenta la gestante ante una situación amenazante. Esto genera cambios neuroquímicos que parecen repercutir en el desarrollo hipocampal de su progenie. **Objetivo.** Analizar los efectos del estrés intrauterino sobre el aprendizaje y memoria espacial en crías de ratas Wistar. **Materiales y métodos.** Se utilizaron ratas Wistar preñadas divididas en dos grupos: Control y estrés prenatal. Durante el periodo crítico para el desarrollo del sistema nervioso central de los roedores (día 12 al 18 de gestación), las ratas del grupo experimental fueron sometidas a estrés prenatal con un modelo de restricción de movimiento. Las ratas control se mantuvieron bajo condiciones estándares de bioterio. A los 21 días posparto, se evaluó en las crías el aprendizaje y memoria espacial mediante el laberinto acuático de Morris. **Resultados.** Los animales sometidos a estrés intrauterino presentaron menor ganancia ponderal (62.7 ± 11.7 g) que los pertenecientes al grupo control (71.3 ± 7.4 g; $t_{(42)} = 2.87$; $P = 0.006$). La evaluación de aprendizaje espacial mostró que el grupo experimental presentó mayor latencia de escape (63 ± 14 seg) en comparación con el grupo control (49 ± 13 seg; $t_{(42)} = 3.2$, $P = 0.003$). El patrón de nado de las ratas con estrés prenatal mostró una estrategia aloccéntrica de búsqueda de la plataforma respecto al grupo control, en los cuales predominó la estrategia egocéntrica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la consolidación de memoria. **Conclusiones.** El estrés intrauterino afecta la función hipocampal durante el desarrollo postnatal. Conocer los efectos nocivos del estrés durante la gestación puede servir para establecer estrategias de prevención primaria en mujeres gestantes.

Palabras clave. Estrés. Laberinto acuático de Morris. Crecimiento y desarrollo. Disfunción cognitiva. Hipocampo.

requiere diversas estrategias de afrontamiento.^{2,3} Las experiencias neuropsicológicas lesivas durante las etapas tempranas de la vida, tales como el estrés prenatal, parecen influir significativamente en el desarrollo cognitivo y en la organización del compor-

tamiento humano.^{1,4} Dichas alteraciones incluyen un incremento en los niveles de glucocorticoides en la madre que pueden afectar el desarrollo cerebral del feto, todo ello asociado a una reducción en el número de receptores para glucocorticoides en hipocampo.⁵ Estas alteraciones parecen condicionar la presencia de déficit hipocampal en ratones seniles.^{6,7} Se ha sugerido, además, que el estrés prenatal conlleva cambios neuroquímicos que modifican, permanentemente, el desarrollo cerebral y la citoarquitectura del hipocampo.⁸⁻¹⁰ Estos cambios han sido observados, tanto en neuronas como en células gliales (astrocitos y microglia).¹¹

Estudios previos han encontrado que el nivel elevado de corticosterona, secundario a estrés agudo, produce un incremento en la despolarización de la membrana neuronal, lo cual genera una mayor liberación de glutamato de los sinaptosomas hipocampales y de corteza prefrontal.¹²⁻¹⁴ Por otra parte, se reporta un efecto no transcripcional mediado a través del receptor de mineralocorticoides¹⁵⁻¹⁷ y de proteínas G acopladas a dichos receptores.¹⁸ Finalmente, los efectos deletéreos del estrés agudo también se han asociado con mayor actividad de la enzima acetilcolinesterasa, tanto en hipocampo como en corteza prefrontal.¹⁹

En las sociedades modernas, las mujeres embarazadas y su descendencia son consideradas población de alto riesgo para sufrir las consecuencias nocivas del estrés. Los efectos del estrés prenatal en humanos aún se desconocen plenamente, debido a las implicaciones éticas y metodológicas que implica el trabajo en estas poblaciones. Por ello, se ha recurrido al uso de modelos animales, los roedores (específicamente ratas y ratones) son los más utilizados para este fin.

Vallee, *et al.*, estudiaron –en ratas adultas– los efectos del estrés prenatal y de la manipulación posnatal. El primer modelo induce en las ratas un alto nivel de ansiedad y el segundo lo disminuye, concluyendo que el estrés y la manipulación de las crías son parámetros psicofisiológicos que influyen en la reactividad de las ratas adultas para que éstas presenten diferentes conductas al ser expuestas a paradigmas cognitivos.⁶ Sin embargo, los efectos del estrés intrauterino sobre el aprendizaje y memoria durante la fase postnatal son poco claros y no han sido descritos a detalle.

OBJETIVO

Determinar los efectos del estrés prenatal (intrauterino) sobre dos funciones hipocampales específicas:

Aprendizaje espacial y retención memoria en un modelo murino.

Los hallazgos indican que el estrés intrauterino produce mayor actividad locomotriz, menor desarrollo ponderal y un deterioro en la capacidad de aprendizaje espacial en la progenie de madres estresadas, lo cual sugiere que el estrés generado durante las fases críticas del desarrollo del sistema nervioso central produce alteraciones en las funciones cerebrales que persisten posnatalmente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas Wistar hembras de 200-250 g, nulíparas, con ciclos estrales de 4-5 días, cautivas en cajas Plexiglas de 53 x 20 x 43 cm. Alimentadas *ad libitum* y mantenidas con ciclos luz:oscuridad de 12:12 hrs. A estas ratas se les indujo la gestación por cópula fértil en la fase del proestro, dejándolas todo el día enjauladas con el macho. Al día siguiente se verificó la presencia del tapón seminal en vagina, a lo cual se denominó día de gestación 1 (DDG 1).

Los sujetos experimentales fueron las crías producto de dichas gestaciones. A los 21 días postnatales se formaron dos grupos: Grupo control (n = 21 crías) conformado por crías producto de una gestación sin estresores y el grupo experimental de estrés intrauterino (n = 23) conformado por crías producto de una gestación desarrollada bajo condiciones estresantes en la madre.

Se analizaron un mínimo de cinco camadas por grupo. Para minimizar los efectos del tamaño de la camada sobre el desarrollo,²⁰ se homogenizó a un número entre ocho a 12 crías por camada, manteniendo proporciones similares de hembras y machos en ambos grupos, similar a lo descrito en otros paradigmas conductuales.^{21,22} Posteriormente, ningún grupo recibió manipulación postnatal, sino hasta el inicio de pruebas conductuales (día 21 postnatal).

Todos los procedimientos fueron aprobados y siguieron las normas del Comité de ética y cuidado de animales de laboratorio de la Universidad de Colima.

Inducción de estrés prenatal (intrauterino)

Se utilizó un modelo estandarizado de restricción de movimiento para inducir estrés prenatal en ratas gestantes, cuyos niveles de habituación son mínimos y no compromete la gestación.^{23,24} Para la inducción de estrés las ratas fueron trasladadas a una habitación independiente del bioterio. Del DDG 12 al DDG

18 (periodo crítico de desarrollo del sistema nervioso central²⁵), diariamente a la misma hora (8:00 a.m.), se introdujo a cada una de las hembras gestantes dentro de un recipiente cilíndrico de tereftalato de polietileno (7 cm de diámetro y 19 cm de largo) durante 60 min, bajo condiciones de luz brillante y ventilación adecuada.^{23,24} Después del periodo de restricción de movimientos las hembras fueron regresadas a su caja y el procedimiento se repitió al día siguiente. Para minimizar la variabilidad en el desarrollo de los procedimientos, todos fueron realizados por un solo experimentador.

Evaluación del aprendizaje y la memoria espacial

La memoria espacial es uno de los componentes de la memoria episódica, la cual se encarga del almacenamiento del contexto témporo-espacial de eventos dados.²⁶ Es dependiente del funcionamiento óptimo del hipocampo y tiene dos componentes básicos: Adquisición y retención.²⁶ Las capacidades de adquisición de memoria (aprendizaje) y la retención de memoria espacial se analizaron con el laberinto acuático de Morris.²⁷⁻²⁹

Este paradigma conductual para roedores consistió en una piscina circular de color negro de 152 cm de diámetro y 48 cm de profundidad. Esta piscina se dividió en cuatro cuadrantes imaginarios, al centro de uno de los cuales se depositó una plataforma

negra cilíndrica (30 cm x 6 cm, altura y diámetro, respectivamente) sumergida a 2 cm de la superficie del agua precalentada a 27-29 °C (Figura 1). Alrededor de la piscina se colocaron indicadores espaciales, consistentes en figuras geométricas de 30 cm de eje máximo y pintadas de diferentes colores. Tanto la plataforma como los indicadores espaciales se mantuvieron en la misma posición durante los siete días que duraron los ensayos.

Cada ensayo consistió en una sesión diaria de 90 seg de duración, durante los cuales el animal debió encontrar la plataforma oculta bajo el agua. Si al término de los 90 seg el animal era incapaz de localizar la plataforma de escape, se le guiaba hasta la misma. Una vez montado en la plataforma, se le dejó permanecer 60 seg para permitirle observar las claves espaciales que le rodeaban. Al término del séptimo día, se concluyó la fase de aprendizaje y los animales se mantuvieron en condiciones estándares de bioterio por 48 hrs. Posteriormente, se evaluó la consolidación de memoria.

En este caso, la plataforma se removió de la piscina y se realizó una sesión única de nado de 60 seg. Todas las sesiones fueron videograbadas y analizadas por el programa Ethovisión®. Los parámetros estudiados para la fase de aprendizaje (adquisición de memoria) fueron: Latencia de escape y velocidad de nado. Para la fase de retención memoria se analizaron: Tiempo de permanencia en el cuadrante de la plataforma y tiempo de permanencia en el cuadrante opuesto. Para determinar la estrategia de resolución de los animales se registraron los patrones de navegación.^{30,31}

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como la media \pm error estándar. Su análisis se efectuó con el programa estadístico para ciencias sociales SPSS versión 15 mediante la prueba paramétrica ANOVA de una sola vía para muestras independientes. El nivel de alfa utilizado fue de 0.05.

RESULTADOS

Efectos del estrés sobre la ganancia de peso

La aplicación del modelo de estrés por restricción de movimiento no representó complicaciones; todas las hembras toleraron el proceso de restricción y en ninguno de los grupos se observaron lesiones evidentes ni procesos mórbidos asociados. Para deter-

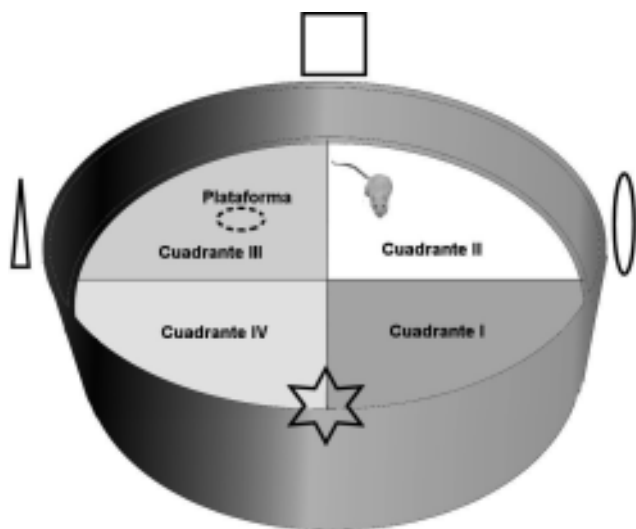


Figura 1. Representación esquemática del laberinto acuático de Morris. La piscina circular y la plataforma de escape sumergida en ella son del mismo color, lo cual imposibilita al animal su visualización, por lo que éste debe ubicar la posición de la plataforma oculta mediante las figuras geométricas (indicadores espaciales) localizadas en la periferia de la piscina.

minar si este tipo de estrés podía generar diferencias en la ganancia de peso de los animales se realizó un registro de peso de los grupos. Al día 28, el promedio de peso en el grupo control fue de $71.3 \text{ g} \pm 1.3$ vs. $62.7 \pm 1.9 \text{ g}$ del grupo experimental [$t_{(42)} = 2.87$; $P = 0.006$]. Estos datos sugieren que el estrés prenatal produjo diferencias significativas en la ganancia de peso y en el desarrollo corporal.

Evaluación del aprendizaje espacial

Para determinar si el estrés intrauterino producía alteraciones en funciones hipocampales se utilizó el laberinto acuático de Morris. El análisis de latencia de escape, realizado durante la fase de adquisición de memoria, mostró que los animales sometidos a estrés intrauterino presentaron mayores latencias de escape en promedio ($63 \pm 14 \text{ seg}$) en comparación con los controles ($49 \pm 13 \text{ seg}$; $F_{(1,42)} = 10.28$, $P = 0.003$). Estos datos fueron congruentes con lo observado en la curva de adquisición de memoria (Figura 2A), la cual reveló que los animales del grupo control mostraron menor latencia de escape a partir del tercer día con respecto al grupo de estrés.

Al final de esta fase de aprendizaje, los animales del grupo experimental desarrollaron latencias similares a las presentadas en el grupo control. Estos hallazgos se confirmaron mediante el análisis de regresión lineal (Figura 2B), el cual mostró que la

pendiente de decaimiento para el desarrollo de la tarea fue mayor en el grupo control. De forma paralela, se analizó la eficiencia de resolución de la tarea entre machos y hembras (datos no mostrados); sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

En conjunto, esto sugiere que la adquisición de memoria de los animales estresados fue más lenta que en los controles; éstos lograron eficientemente la consolidación de la memoria (aprendizaje) en niveles similares a los observados en los controles.

Para determinar si la alteración en el aprendizaje espacial se asociaba también con estrategias diferenciales para la resolución de la tarea, se analizaron los patrones de nado de los animales (Figura 3). Todos los casos del grupo estresado mostraron, predominantemente, patrones erráticos (alocéntricos) de resolución de la tarea respecto a lo observado en los controles, los cuales mostraron una estrategia egocéntrica.

Dado que el tiempo de resolución de la tarea del grupo experimental pudiera estar afectado por una menor velocidad de nado de dichos animales, se decidió calcular este parámetro. La figura 4 muestra el curso temporal del análisis de velocidad de nado; se observa que los animales del grupo de estrés mostraron mayores velocidades de nado respecto a los controles [$F_{(1,42)} = 7.37$, $P = 0.01$]. Aunque los animales del grupo estresado se desplazaron más rápido en la piscina, sus tiempos de resolución de la tarea

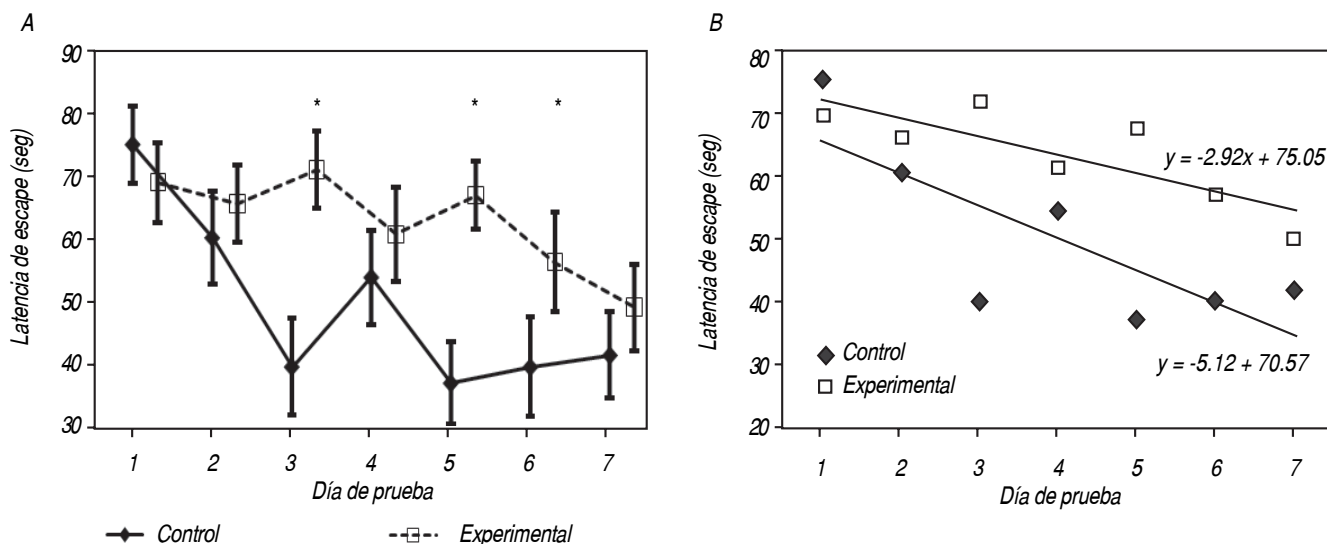


Figura 2. Curva de adquisición de memoria (aprendizaje). **A.** Los animales del grupo control mostraron menores latencias de escape a partir del tercer día respecto al grupo de estrés. Al final de esta fase de aprendizaje, los animales de estrés intrauterino mostraron latencias de escape similares al grupo control. **B.** El análisis de regresión lineal confirma que la adquisición de memoria en los animales controles fue mayor que en el grupo de estrés. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas; ANOVA: $F_{(1,42)} = 10.28$, $P = 0.003$.

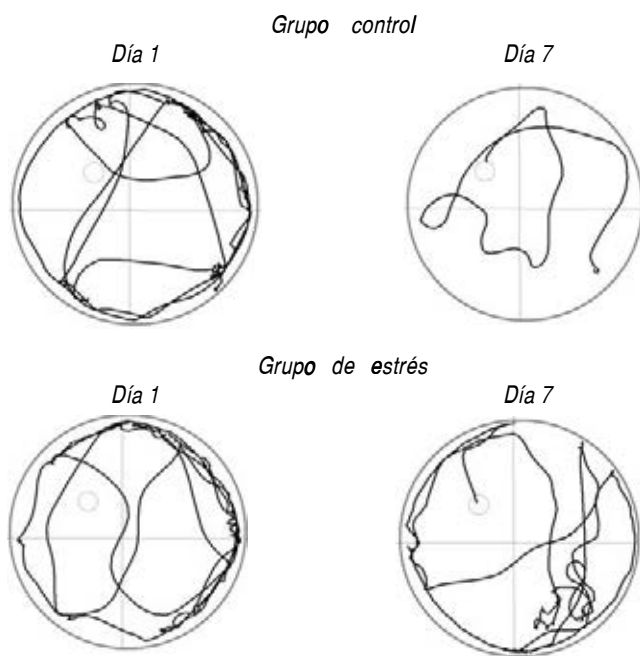


Figura 3. Trayectorias de nado en el laberinto acuático de Morris. Las figuras muestran las trayectorias de nado más representativas de un animal del grupo control vs. uno del grupo de estrés. El día 1 de la prueba ambos animales desconocían el sitio de la plataforma, por lo cual era de esperar el fracaso en la resolución de la tarea. Al día 7, los patrones de nado observados sugieren que el animal del grupo control resuelve este paradigma utilizando una estrategia egocéntrica, en tanto que el animal perteneciente al grupo de estrés lo hace mediante nado aleatorio (estrategia allocéntrica).

fueron mayores, lo cual sugiere que el pobre desempeño en la prueba de aprendizaje no fue debido, simplemente, a un déficit motor.

Evaluación de consolidación de memoria

Los datos previos indican que los animales de ambos grupos aprendieron de forma diferencial la tarea asignada. Para determinar la posible existencia de alteraciones en la consolidación de memoria espacial se realizó una prueba de transferencia. Para ello, se removió la plataforma del cuadrante III y se permitió que los animales nadaran libremente en un ensayo único de 60 seg. El análisis del tiempo de permanencia en el cuadrante de la plataforma y en el cuadrante opuesto, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control (22.5 ± 2 seg) y el grupo de estrés [20 ± 2 seg; $F_{(1,42)} = 1.16$, $P = 0.28$].

En conjunto, los datos sugieren que el estrés intrauterino produjo una retención inadecuada de me-

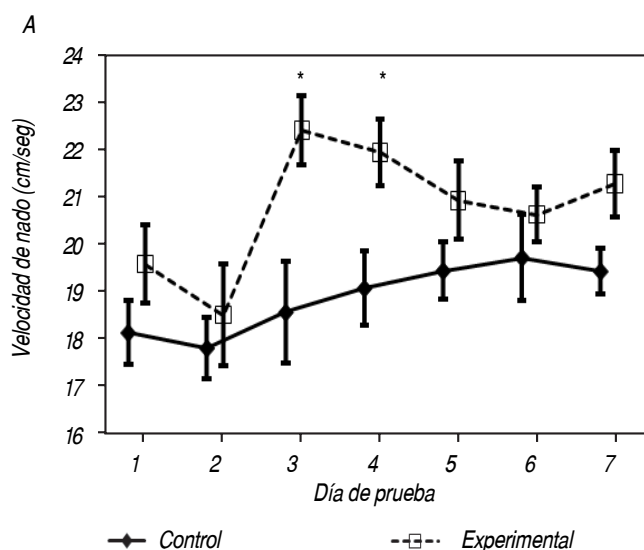


Figura 4. Velocidades de nado en el laberinto acuático de Morris. Los animales del grupo de estrés muestran velocidades de nado mayores durante todo el estudio. Lo cual descarta la posibilidad que los cambios observados en las latencias de escape se debieran a la menor velocidad de desplazamiento del grupo estresado. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas; prueba ANOVA: $F_{(1,42)} = 7.37$, $P = 0.01$.

moria pero, una vez lograda la consolidación de la misma, su desempeño fue similar al de los controles.

DISCUSIÓN

La hipótesis referente a las experiencias estresantes durante el desarrollo y sus posibles efectos a largo plazo sobre la citoarquitectura y funciones hipocampales fue sugerida por Gould y Tanapat.^{32,33} Por ello, en el presente estudio se propuso investigar si el estrés prenatal modificaba funciones hipocampales específicas en roedores.

Los hallazgos indican que el estrés materno afectó el desarrollo de las crías, manifestado por cambios en la actividad locomotriz, ganancia de peso y capacidad de aprendizaje espacial, pero no modificó la consolidación de memoria. El mayor tiempo requerido por parte de los grupos estresados para la resolución del paradigma conductual no fue debido a una menor velocidad de desplazamiento en el laberinto acuático. De hecho, el grupo estresado fue el que se desplazó con mayor rapidez en la piscina, lo cual indica que estos animales (aunque veloces) estaban más desorientados.

Esta premisa fue reforzada por la observación de estrategias diferenciales para la resolución del paradigma conductual. Los animales controles mostraron estrategias predominantemente egocéntricas,

mientras que las crías de madres estresadas presentaron patrones alocéntricos. La resolución egocéntrica requiere el orden secuencial de eventos relacionados con la integridad de la función hipocampal.^{30,31}

Los efectos deletéreos del estrés sufrido por la madre sobre funciones cognitivo-conductuales específicas de las crías no había sido descrito previamente.

La memoria espacial es uno de los componentes de la memoria episódica encargada del almacenamiento de los contextos temporales y espaciales de cualquier suceso cotidiano.²⁶ Su óptimo funcionamiento es dependiente de la integridad de circuitos hipocampales y comprende dos fases básicas: Adquisición y retención.²⁶

La fase de adquisición de memoria (aprendizaje) requiere del proceso de consolidación, el cual –funcionalmente– implica la potenciación a largo plazo y señalizaciones a través de los receptores NMDA, mismos que se cree son el fundamento fisiológico de la formación de memoria a largo plazo.^{8,34} En el presente estudio se encontró que aquellas crías procedentes de madres estresadas mostraban una disminución en la curva de adquisición de memoria; estas crías también lograron aprender, aunque en etapas más tardías del estudio. Esto indica que la capacidad de retención de memoria estaba disminuida (aunque no abolida). Los candidatos moleculares o electrofisiológicos probables para explicar dicha alteración son: Glucocorticoides, receptores NMDA y AMPA, así como factores no transcripcionales,¹²⁻¹⁷ no obstante, otros estudios con diversos abordajes experimentales serían necesarios para sustentar esta hipótesis.

Estudios previos indican que el modelo de estrés por restricción de movimiento induce incrementos significativos en los niveles de glucocorticoides.³⁵⁻³⁸ Este modelo produce cambios importantes en el eje hipotalámico-hipofisiario y sus efectos son similares a otros modelos de estrés materno-gestacional,⁴ cuyo denominador común es la afección de regiones hipocampales específicas.⁵ Esto debido a que el hipocampo es una de las regiones cerebrales con mayor densidad de receptores de glucocorticoides y de mineralocorticoides.³⁹⁻⁴²

En humanos, esta región cerebral ha sido vinculada con la capacidad de adquisición y retención de memoria explícita, también denominada hipocampo-dependiente.⁴³ En roedores, el aprendizaje espacial es considerado una función hipocampal, la cual puede ser evaluada eficientemente mediante el laberinto acuático de Morris.²⁸

Este aprendizaje hipocampo-dependiente es afectado por los niveles elevados de corticosterona.^{7,10} Por

lo cual, la hipótesis de los autores es que los efectos del estrés prenatal sobre el aprendizaje espacial pudieran ser consecuencia de una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.^{8,10,39,44}

En este estudio se observaron efectos conductuales a mediano plazo que indican un deterioro considerable de la función hipocampal, el cual pudiera estar mediado por glucocorticoides;³⁵⁻³⁸ aunque con el abordaje experimental y diseño del presente estudio no es posible demostrarlo. Sin embargo, evidencias crecientes indican que esta hipótesis podría ser correcta.

Los efectos a mediano y largo plazo sobre la citoarquitectura y función cerebral también pueden ser explicados por la hipótesis de la “cascada glucocorticoidea”, la cual propone que las experiencias estresantes acompañadas de incremento en los niveles séricos de corticosterona son responsables del deterioro hipocampal.^{8,34,45} La exposición prolongada a glucocorticoides tiene efectos tóxicos en células piramidales del hipocampo^{29,46-49} e induce pynosis en la zona subgranular del giro dentado.⁵⁰ De hecho, los glucocorticoides tienen la capacidad de modificar las ramificaciones citoplasmáticas de las células gliales cerebrales.^{29,48,51}

El estrés prenatal produce una reducción importante en la proliferación celular durante la adolescencia y el envejecimiento, la cual –se cree– disminuye la plasticidad cerebral, específicamente, en el giro dentado del hipocampo.^{46,52} Al respecto, ratas estresadas prenatalmente muestran disminución en la densidad sináptica en la región CA3 del hipocampo y en las neuronas de proyección del giro dentado, así como una menor densidad de neuronas productoras de óxido nítrico del hipocampo.⁸

Por otra parte, estudios electrofisiológicos han demostrado que el estrés prenatal también afecta la potenciación a largo plazo mediada por los receptores de NMDA de la región CA1 del hipocampo.⁵³ Una alternativa para explicar los efectos deletéreos del estrés y la activación del eje hipotalámico-hipofisiario son los cambios locales en la liberación y producción de la 5-hidroxitriptamina (serotonina), cuyos niveles tisulares se reducen en presencia de corticosterona y generan disfunción hipocampal.^{54,55}

En síntesis, el estrés prenatal afecta el aprendizaje espacial, una función hipocampal susceptible a los efectos deletéreos de los glucocorticoides durante la formación del sistema nervioso central. Sin embargo, otros estudios que impliquen en su diseño el análisis de proteínas G, glucocorticoides y receptores glutamatérgicos (NMDA o AMPA) son necesarios para sustentar esta hipótesis.

CONCLUSIONES

El estrés maternal gestacional se asocia a deterioro en la función hipocampal y cambios conductuales y ponderales de la progenie. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que ciertos trastornos psicopatológicos afectan el desarrollo neural temprano, lo cual sugiere que los factores de riesgo epigenéticos afectan el desarrollo postnatal temprano.

AGRADECIMIENTOS

O.G-P fue financiado por el Fondo Ramón Álvarez-Buylla (FRABA 686/10) J.G-M (FRABA 644/09) y N.A.M-L (FRABA 652/09).

REFERENCIAS

1. Seaward BL. The stress of life: Selye, Jung, Taylor & you. *Be-ginnings* 2007; 27(1): 4-5.
2. Zurroza-Estrada AD, Oviedo-Rodriguez IJ, Ortega-Gomez R, Gonzalez-Perez O. Relationship between personality profiles and stress in medical residents. *Rev Invest Clin* 2009; 61(2): 110-8.
3. McEwen BS. The neurobiology and neuroendocrinology of stress. Implications for post-traumatic stress disorder from a basic science perspective. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25(2): 469-94, ix.
4. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007; 87(3): 873-904.
5. Weinstock M. Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21(1): 1-10.
6. Vallee M, Mayo W, Dellu F, Le Moal M, Simon H, Maccari S. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci* 1997; 17(7): 2626-36.
7. Tronche C, Pierard C, Coutan M, Chauveau F, Liscia P, Bera-cochea D. Increased stress-induced intra-hippocampus corticosterone rise associated with memory impairments in middle-aged mice. *Neurobiol Learn Mem* 2010; 93(3): 343-51.
8. Kim JJ, Song EY, Kosten TA. Stress effects in the hippocampus: synaptic plasticity and memory. *Stress* 2006; 9(1): 1-11.
9. Brown ES. Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1179: 41-55.
10. Aisa B, Elizalde N, Tordera R, Lasheras B, Del Río J, Ramirez MJ. Effects of neonatal stress on markers of synaptic plasticity in the hippocampus: implications for spatial memory. *Hippocampus* 2009; 19(12): 1222-31.
11. Jauregui-Huerta F, Ruvalcaba-Delgadillo Y, Gonzalez-Castaneda R, Garcia-Estrada J, Gonzalez-Perez O, Luquin S. Responses of glial cells to stress and glucocorticoids. *Curr Immunol Rev* 2010; 6(3): 195-204.
12. Venero C, Borrell J. Rapid glucocorticoid effects on excitatory amino acid levels in the hippocampus: a microdialysis study in freely moving rats. *Eur J Neurosci* 1999; 11(7): 2465-73.
13. Stein-Behrens BA, Lin WJ, Sapolsky RM. Physiological elevations of glucocorticoids potentiate glutamate accumulation in the hippocampus. *J Neurochem* 1994; 63(2): 596-602.
14. Moghaddam B, Bolinao ML, Stein-Behrens B, Sapolsky R. Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res* 1994; 655(1-2): 251-4.
15. Karst H, Berger S, Turiault M, Tronche F, Schutz G, Joels M. Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(52): 19204-07.
16. De Kloet ER, Karst H, Joels M. Corticosteroid hormones in the central stress response: quick-and-slow. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29(2): 268-72.
17. Olijslagers JE, De Kloet ER, Elgersma Y, Van Woerden GM, Joels M, Karst H. Rapid changes in hippocampal CA1 pyramidal cell function via pre- as well as postsynaptic membrane mineralocorticoid receptors. *Eur J Neurosci* 2008; 27(10): 2542-50.
18. Tasker JG, Di S, Malcher-Lopes R. Minireview: rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology* 2006; 147(12): 5549-56.
19. Sembulingam K, Sembulingam P, Namasivayam A. Effect of acute noise stress on acetylcholinesterase activity in discrete areas of rat brain. *Indian J Med Sci* 2003; 57(11): 487-92.
20. Bautista A, Garcia-Torres E, Prager G, Hudson R, Rodel HG. Development of behavior in the litter huddle in rat pups: within- and between-litter differences. *Dev Psychobiol* 2010; 52(1): 35-43.
21. Champagne F, Meaney MJ. Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsivity. *Prog Brain Res* 2001; 133: 287-302.
22. Champagne F, Diorio J, Sharma S, Meaney MJ. Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(22): 12736-41.
23. Buynitsky T, Mostofsky DI. Restraint stress in biobehavioral research: Recent developments. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33(7): 1089-98.
24. Klenerova V, Krejci I, Sida P, Hlinak Z, Hynie S. Modulatory effects of oxytocin and carbetocin on stress-induced changes in rat behavior in the open-field. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(2): 57-62.
25. Paxinos G. The rat nervous system. 3rd ed. San Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2004.
26. Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, et al. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat* 2005; 207(1): 35-66.
27. Van der Staay FJ. Assessment of age-associated cognitive deficits in rats: a tricky business. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26(7): 753-9.
28. Mulder GB, Pritchett K. The Morris water maze. *Contemp Top Lab Anim Sci* 2003; 42(2): 49-50.
29. Ramos-Remus C, Gonzalez-Castaneda RE, Gonzalez-Perez O, Luquin S, Garcia-Estrada J. Prednisone induces cognitive dysfunction, neuronal degeneration, and reactive gliosis in rats. *J Invest Med* 2002; 50(6): 458-64.
30. Igloi K, Zaoui M, Berthoz A, Rondi-Reig L. Sequential egocentric strategy is acquired as early as allocentric strategy: Parallel acquisition of these two navigation strategies. *Hippocampus* 2009; 19(12): 1199-211.
31. Begega A, Cienfuegos S, Rubio S, Santin JL, Miranda R, Arias JL. Effects of ageing on allocentric and egocentric spatial strategies in the Wistar rat. *Behav Processes* 2001; 53(1-2): 75-85.
32. Gould E, Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 1999; 46(11): 1472-9.
33. Gould E, Tanapat P, Rydel T, Hastings N. Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8): 715-20.

34. Segal M, Richter-Levin G, Maggio N. Stress-induced dynamic routing of hippocampal connectivity: A hypothesis. *Hippocampus* 2010.
35. Gould E, Cameron HA, Daniels DC, Woolley CS, McEwen BS. Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J Neurosci* 1992; 12(9): 3642-50.
36. Rodríguez JJ, Montaron MF, Petry KG, et al. Complex regulation of the expression of the polysialylated form of the neuronal cell adhesion molecule by glucocorticoids in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 1998; 10(9): 2994-3006.
37. Montaron MF, Petry KG, Rodríguez JJ, et al. Adrenalectomy increases neurogenesis but not PSA-NCAM expression in aged dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 1999; 11(4): 1479-85.
38. Warner A, Ovadia H, Tarcic N, Weidenfeld J. The effect of restraint stress on glucocorticoid receptors in mouse spleen lymphocytes: involvement of the sympathetic nervous system. *Neuroimmunomodulation* 2010; 17(5): 298-304.
39. Rogalska J. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in hippocampus: their impact on neurons survival and behavioral impairment after neonatal brain injury. *Vitam Horm* 2010; 82: 391-419.
40. Beaumont K, Fanestil DD. Characterization of rat brain aldosterone receptors reveals high affinity for corticosterone. *Endocrinology* 1983; 113(6): 2043-51.
41. Van Eekelen JA, De Kloet ER. Co-localization of brain corticosteroid receptors in the rat hippocampus. *Prog Histochem Cytochem* 1992; 26(1-4): 250-8.
42. Wrange O, Yu ZY. Mineralcorticoid receptor in rat kidney and hippocampus: characterization and quantitation by isoelectric focusing. *Endocrinology* 1983; 113(1): 243-50.
43. Nelson DL, Schreiber TA, McEvoy CL. Processing implicit and explicit representations. *Psychol Rev* 1992; 99(2): 322-48.
44. Conrad CD, Bimonte-Nelson HA. Impact of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axes on trajectory of age-related cognitive decline. *Prog Brain Res* 2010; 182: 31-76.
45. Joels M. Impact of glucocorticoids on brain function: Relevance for mood disorders. *Psychoneuroendocrinol* 2010.
46. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 1996; 16(6): 2027-33.
47. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci* 1985; 5(5): 1222-7.
48. Gonzalez-Castaneda RE, Castellanos-Alvarado EA, Flores-Marquez MR, et al. Deflazacort induced stronger immunosuppression than expected. *Clin Rheumatol* 2007; 26(6): 935-40.
49. Gonzalez-Perez O, Luquin S, Garcia-Estrada J, Ramos-Remus C. Deflazacort: a glucocorticoid with few metabolic adverse effects but important immunosuppressive activity. *Adv Ther* 2007; 24(5): 1052-60.
50. Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(20): 11032-7.
51. Gonzalez-Perez O, Ramos-Remus C, Garcia-Estrada J, Luquin S. Prednisone induces anxiety and glial cerebral changes in rats. *J Rheumatol* 2001; 28(11): 2529-34.
52. Seki T, Arai Y. Age-related production of new granule cells in the adult dentate gyrus. *Neuroreport* 1995; 6(18): 2479-82.
53. Son GH, Geum D, Chung S, et al. Maternal stress produces learning deficits associated with impairment of NMDA receptor-mediated synaptic plasticity. *J Neurosci* 2006; 26(12): 3309-18.
54. Hayashi A, Nagaoka M, Yamada K, Ichitani Y, Miake Y, Okado N. Maternal stress induces synaptic loss and developmental disabilities of offspring. *Int J Dev Neurosci* 1998; 16(3-4): 209-16.
55. Lanzenberger R, Wadsak W, Spindelegger C, et al. Cortisol plasma levels in social anxiety disorder patients correlate with serotonin-1A receptor binding in limbic brain regions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 1-15.

Reimpresos:

Dr. Óscar González-Pérez

Laboratorio de Neurociencias

Facultad de Psicología

Universidad de Colima

Av. Universidad No. 333

28040, Colima, Col.

Tel.-Fax: (312) 316-1091

Correo electrónico osglez@uclm.mx, osglez@gmail.com

Recibido el 6 de julio de 2010.

Aceptado el 14 de diciembre de 2010.