

Estrés y memoria

Escobar A,¹ Gómez González B¹

RESUMEN

El estrés es uno de los problemas más comunes que aquejan a la población actual, su presencia altera numerosos procesos fisiológicos y patrones conductuales normales del individuo. En los seres humanos y en modelos experimentales en roedores y primates no-humanos, se ha mostrado que el estrés afecta el aprendizaje y la memoria, altera los patrones normales de sueño, contribuye a la etiología y exacerbación de enfermedades y se relaciona con el inicio y mantenimiento de conductas adictivas. Las situaciones estresantes activan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y aumentan los glucocorticoides y catecolaminas para mantener la homeostasis. Tanto en los animales y en el común estrés psicosocial humano, en la primera etapa de la reacción de alarma la memoria aumenta o disminuye por las hormonas del estrés: aunque los glucocorticoides incrementan consolidación de memoria, el efecto de la corticosterona y la adrenalina en la amígdala basolateral y en el hipocampo deterioran la memoria. En una prueba de recordar palabras positivas, negativas estresantes y neutras, las emotivas negativas o positivas se afectan, no así las neutras. El estrés psicosocial afecta memoria de trabajo y atención. Situaciones emotivas estresantes que conducen a trastorno de estrés postraumático (TEPT) con ansiedad extrema, afectan las memorias explícita e implícita. El trastorno de estrés postraumático genera hipertensión arterial sistémica, polipnea, aumenta la tensión muscular (congelamiento en la rata) y sensación de miedo, todo ello en asociación con la amígdala, cuyos mecanismos incluyen condicionamiento y potenciación a largo plazo (LTP). El hipocampo, las cortezas prefrontal, y del cíngulo, estructuras que forman parte del sistema límbico, participan en los mecanismos que generan alteraciones de la memoria en sus varios aspectos. La aplicación de este conocimiento puede ser útil en preservar mecanismos de memoria en situaciones de interés personal prioritario, como en un examen escolar, una entrevista profesional, etc. Un trastorno de memoria muy posiblemente debido a situaciones estresantes es el llamado amnesia transitoria global, entidad benigna de etiología hasta ahora no precisa. Es un evento dramático con amnesia anterógrada, que revierte en 24 horas, sin secuelas ni recurrencia. Varios factores de riesgo han sido mencionados en la posible etiología, todos relacionados con actividad en la porción medial del lóbulo temporal, incluyen: trastorno vascular venoso, epilepsia y migraña, aunque hasta ahora no hay evidencia que apoye con precisión a alguno de ellos; este trastorno de memoria podría ser desencadenado por un episodio de estrés agudo.

Palabras clave: amnesia, eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, glucocorticoides, homeostasis, reacción de alarma, sistema límbico.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(1): 8-14

Stress and memory

ABSTRACT

Stress is the most common problem affecting human beings and most living creatures; multiple normal physiological processes and behavioral patterns become altered by acute and chronic stress. As observed in human beings, in non-human primates and rodent experimental models, among a variety of negative effects, stress affects learning and memory, normal sleep patterns, decreases immunity, and renders the individual susceptible to develop an addictive behavior. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by stressors discharge and increase levels of glucocorticoids and catecholamines in order to maintain homeostasis. Though memory may be enhanced, leading to memory consolidation, in the first stage of the alarm reaction, the action of corticosterone and adrenalin on the basolateral amygdala and hippocampus tend to deteriorate memory. In a test aiming to remember neutral, positive or stressing negative words, only emotionally charged words are remembered, the neutral words tend to be forgotten. Psychosocial stress affects working and attention memory; implicit and explicit memory are affected in stressing conditions leading to post-traumatic stress disorder and severe anxiety. Post traumatic stress disorder also generates hypertension, polypnea, increases muscle tension (freezing reaction in the rat), and fear reaction due to amygdalar activity; mechanisms involved include conditioning and long term potentiation. Among some other structures, the hippocampus, prefrontal and cingular cortices, all of them limbic structures, participate in the mechanisms that generate memory alterations. The practical application of this knowledge implies the possibility to avoid memory being altered in stressing situations, as it may occur during a personal interview, a scholar examination or a qualification test. A memory disorder possibly linked to stressing stimuli, is the so-called global transitory amnesia. A benign entity whose precise etiology remains to be clarified. It consists of a sudden dramatic event of anterograde amnesia that totally reverts within 24 hours, the affected person shows no sequelae and recurrence does not occur. Several risk factors have been mentioned, namely venous vascular thrombosis, epilepsy and migraine, all of them associated to mesial temporal lobe activity; however, no clear cut evidence supports those etiological possibilities. The clinical characteristics of the global transient amnesia make one consider the possibility that under an acute stress situation the event could be triggered in susceptible persons.

Key words: Amnesia, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids, homeostasis, alarm reaction, limbic system.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(1): 8-14

1. Dpto. Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Correspondencia:

Dr. Alfonso Escobar

Dpto. Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F.

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de estrés existe constantemente en la vida diaria, cada uno de nosotros se halla expuesto a estímulos estresantes que son capaces, en grado moderado o intenso según la respuesta de cada individuo, de generar una descarga de corticoides por la excitación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS).¹ Indudablemente, de acuerdo con la variabilidad individual, cualquier situación en la que nos vemos expuestos va a ser causa de estrés, en mayor o menor grado, y eso eventualmente ejercerá efectos sobre los mecanismos de memoria. Es bien conocido el ejemplo del estudiante que se ha preparado bien para sustentar un examen y que, al llegar enfrente del profesor o sentarse a ejecutar el examen, se da cuenta que no es capaz de responder a las preguntas que se le formulan, respuestas que una vez concluido el evento es capaz de responder correctamente. Éste es solamente un ejemplo de las muchas situaciones de estrés que generan la respuesta correspondiente, del eje HHS con el consiguiente aumento de niveles de corticoides y otros elementos que interfieren con el funcionamiento de los mecanismos de memoria.

¿Qué elementos estructurales en el SNC participan como sustrato anatómico y fisiológico para que se cree memoria? ¿Qué cambios estructurales y fisiológicos ocurren por efecto del estrés que condicionan deterioro de los mecanismos de memoria?

Conviene antes de continuar, dejar en claro la definición global de memoria y de algunas de las variedades de memoria que forman parte de la presentación.

DEFINICIÓN DE MEMORIA²

1. Cambio duradero sobre la conducta o sobre el potencial conductual que resulta de la experiencia conductual del individuo.
2. Retención temporal de la información aprendida.
3. Retención temporal de la experiencia que depende de representaciones internas o de la capacidad para reactivar o reconstruir tales representaciones. En pocas palabras, la memoria es la manera en que el cerebro guarda la información y la recupera.

Existen varios tipos de memoria

Memoria declarativa (memoria explícita) es la capacidad individual de poder recordar conscientemente hechos y eventos previamente vividos, es el tipo de memoria al que usualmente se refiere en el lenguaje cotidiano como "hacer memoria" o "tratar de recordar". Memoria no declarativa (memoria implícita) es el acervo de habilidades no conscien-

tes que incluyen destrezas, hábitos, conocimientos y actividades aprendidos y el condicionamiento clásico; en otras palabras, se trata de la experiencia acumulada que determina el cambio conductual apropiado. Esta distinción entre memoria declarativa y no declarativa es esencial dado que el sustrato neural para cada una es diferente.^{3,4}

Gracias a estudios en casos clínicos humanos en los que había lesiones cerebrales bien definidas se ha logrado tener información muy precisa sobre qué áreas y estructuras del cerebro humano participan en la generación de memoria en todas sus variantes, de hecho se estableció que el aprendizaje obedece a un mecanismo prácticamente igual que el de la memoria. El caso clínico del señor HM, que sufría de epilepsia postraumática desde la infancia, operado por el neurocirujano WB Scoville y estudiado por la psicóloga Brenda Milner,⁵ proporcionó los mejores datos de interés sobre los mecanismos de memoria normales. Al señor HM, que sufría de epilepsia del lóbulo temporal, intratable con medicamentos, se le hizo lobectomía bitemporal de la porción medial que incluyó ablación bilateral de los dos tercios anteriores del hipocampo, la neocorteza de la cuarta y quinta circunvoluciones, y de la amígdala subyacente. El procedimiento quirúrgico dejó al señor HM con pérdida total de la memoria reciente, amnesia anterógrada que le incapacita para llevar a cabo sus actividades humanas cotidianas, es incapaz de recordar a alguien que le fue presentado cinco minutos antes, olvida cualquier evento en su vida diaria tan rápidamente como éste ocurre, no es capaz de reconocer la casa en donde vive ni tampoco un retrato de sí mismo. Es interesante señalar que tiene cierta capacidad para la memoria a corto plazo, ya que si se le hace repetir una lista de seis números puede recordarlos, siempre y cuando no se le interrumpa, ya que olvidará la lista inmediatamente, esto es incapacidad total para formar memoria declarativa; sin embargo, puede aprender a ejecutar algunas cosas, esto es memoria de procedimiento. Asimismo, le dejó con amnesia retrógrada parcial para varios años precedentes a la operación, aunque puede recordar gran parte de su infancia, lo cual indica que la memoria a largo plazo no se perdió. Estos hallazgos permiten precisar que en las memorias declarativa y de procedimiento, así como en las memorias a corto y largo plazos, la neuroanatomía y los mecanismos neurales son diferentes. El caso HM no deja duda que la consolidación de la memoria declarativa se localiza en el hipocampo y estructuras vecinas con las que se halla interconectado. En otras entidades clínicas en el ser humano, las demencias, sobre todo en la demencia tipo Alzheimer, la lesión se inicia en el hipocampo y la primera manifestación es pre-

cisamente el déficit de memoria. Igualmente modelos animales en primates no humanos y en roedores han confirmado las conclusiones clínicas. Queda establecido que la integridad anatómica y funcional del hipocampo es imprescindible para que la memoria se haga patente.

El hipocampo se localiza en la quinta circunvolución temporal, en lo que se denomina la formación hipocámpica, de la que también forman parte las cortezas entorrinal, perirrinal, parahipocámpica y el subículo. Estas estructuras son de hecho la vía de entrada al hipocampo de toda información sensorial que ha llegado por las vías aferentes a las cortezas específicas, de ahí pasa a las cortezas asociativas unimodales y heteromodales y una vez en la corteza entorrinal ésta emite la vía perforante al giro dentado cuyos axones conectan al sector piramidal CA3 del hipocampo. El CA3 por medio de la colateral de Schaffer estimula los sectores CA2 y CA1, y el conjunto llega al hipotálamo por medio de su vía eferente, el fornix, cuyo componente de fibras subiculares conecta con el núcleo medial del tubérculo mamilar, releva hacia el complejo nuclear anterior del tálamo por medio de la vía mamilotalámica, de ahí al cíngulo y corteza prefrontal para conectarse con la amígdala y la cor-

teza premotora que al concretar el programa motor conecta con la corteza motora primaria y los núcleos motores del tallo y médula espinal para generar la respuesta conductual apropiada.^{1,4} Del componente visceral y la respuesta hormonal se encarga el hipotálamo por medio del sector neuroendocrino, el eje hipotálamo hipófisis, y de sus conexiones descendentes a los núcleos autónomos del tallo cerebral¹ (Figura 1).

La lesión del hipocampo y de la corteza perirrinal y entorrinal son las que más intensamente afectan la memoria, aunque la lesión de todas las otras estructuras que forman parte de los circuitos neurales mencionados también la afecta en menor grado.⁴ Consideración aparte debe darse a la integridad estructural y funcional de la neocorteza, la que indudablemente posee un alto nivel significativo en la memoria como lo prueba el enorme déficit que se observa en la atrofia neocortical, sobre todo de las áreas asociativas unimodales y heteromodales, como ocurre en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

Las investigaciones experimentales sobre el aprendizaje y la memoria en animales y en seres humanos y en seres humanos indican que los glucocorticoides (GCs) ejercen efectos diferentes sobre componentes

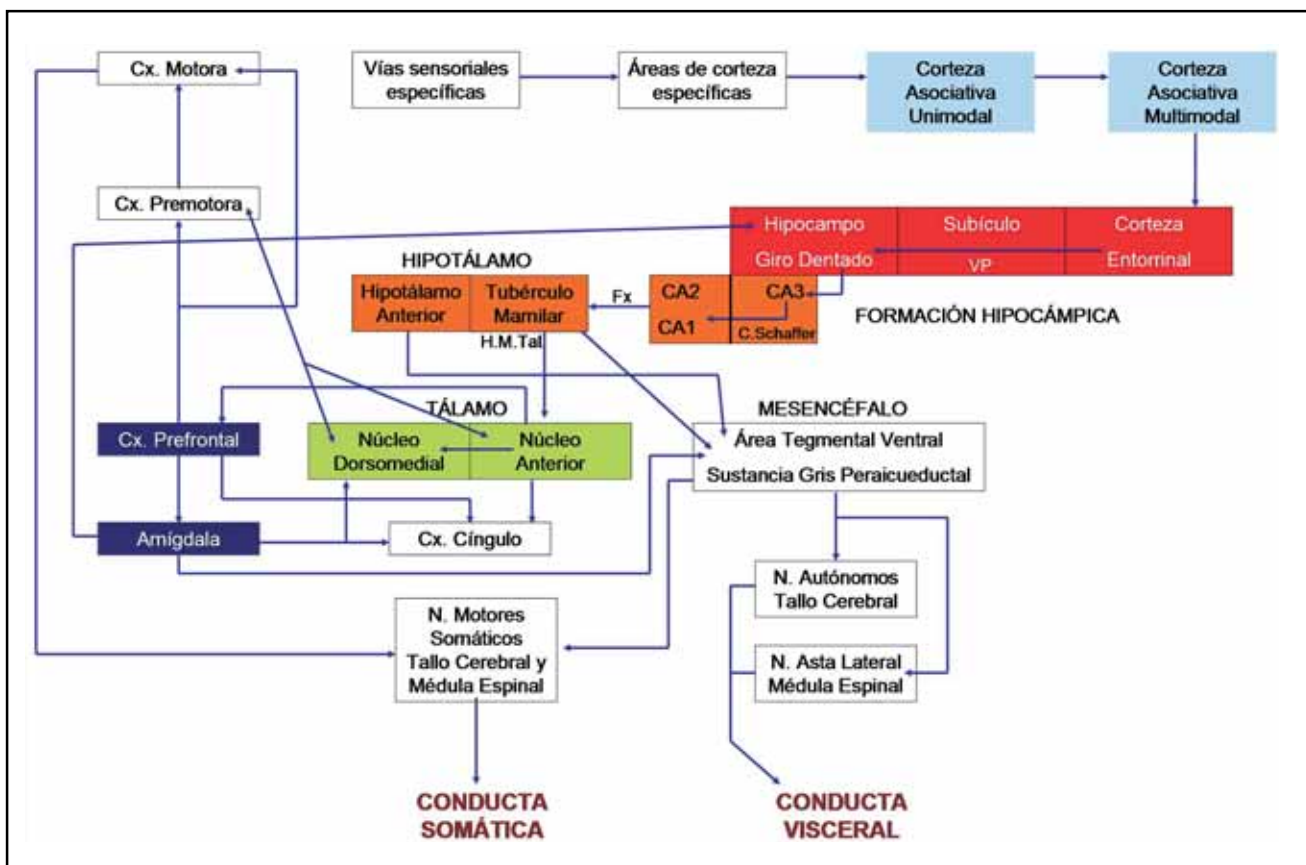


Figura 1. Esquema de las conexiones neurales que participan en la generación memoria y conducta.

bien definidos de la memoria declarativa.⁶⁻⁹ Por ejemplo, la administración de sólo una dosis de GCs, justo antes o inmediatamente después de un evento de aprendizaje aumenta el almacenamiento a largo plazo de la nueva información adquirida.¹⁰ Este hallazgo coincide con la evidencia ya existente de que eventos asociados a emociones intensas, usualmente se recuerdan bien, debido a que simultáneamente se han liberado hormonas de estrés endógenas, hecho que influye significativamente sobre la gravedad del llamado trastorno postraumático de estrés, en cambio las experiencias emocionalmente neutras se recuerdan menos, tienden a olvidarse. Sin embargo, dado que los efectos de las hormonas sobre el almacenamiento permanente de la memoria se lleva a cabo durante varias horas, hace poco probable que a consecuencia de un bolo IV de metilprednisolona, 30 minutos después de la inyección se afecte el recuerdo a largo plazo de palabras presentadas verbalmente.¹¹ El que la alteración de los mecanismos mnemónicos revierte totalmente cinco días después indica que el déficit de memoria no se debe a daño neuronal, sino que más bien el hallazgo es altamente similar a los efectos fisiológicos del estrés agudo y de las hormonas endógenas del estrés sobre la memoria tal y como se observa en los exámenes básicos y preclínicos. Se debe señalar también que el incremento en los niveles de corticosteroides, ya sea por estrés psicosocial que aumenta el cortisol o por la administración exógena de glucocorticoides,¹² puede afectar el talante y las funciones cognitivas,¹ sobre todo en el intento de recordar información previamente adquirida.¹³ El déficit afecta sobre todo la recuperación a largo plazo de la memoria declarativa, aunque también hay evidencia de afectación a la memoria de trabajo.¹⁴ Asimismo, la variabilidad significativa de la presión arterial, sistólica y diastólica y otros cambios en el sistema nervioso autónomo, generados por la descarga de catecolaminas y de cortisol como consecuencia del estrés psicosocial, a través del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, alteran la homeostasis y las funciones cognitivas, lo cual se manifiesta por disminución en la capacidad de respuesta en pruebas de memoria verbal inmediata y retardada y en la planeación funcional; hasta ahora no se conoce el mecanismo por el que el aumento agudo momentáneo en la presión arterial disminuya las funciones cognitivas, ni tampoco se puede descartar si los otros cambios autonómicos asociados al episodio de estrés pueden ser significativos.^{15,16} Los efectos psicotrónicos de los GCs se ejercen por medio de los receptores específicos de corticosteroides, los que se localizan abundantemente en el hipocampo y áreas límbicas adyacentes, las que a su vez constitu-

yen el sustrato morfológico de la memoria declarativa. Por medio de la tomografía por emisión de positrones (PET) se ha visto que la afectación de memoria inducida por GCs se asocia a actividad reducida en las áreas mediales del lóbulo temporal.¹⁷ Este efecto negativo de los GCs se ha descrito en la práctica médica en los casos de esclerosis múltiple (EM), ya que en esa entidad clínica ocurren episodios recurrentes que se tratan con metilprednisolona en bolo intravenoso de 1,000 a 2,000 mg diarios, por tres a cinco días.¹⁸ Estos casos constituyen la demostración clínica de estrés provocado y sus efectos sobre la memoria. Con el propósito de investigar los efectos de la metilprednisolona sobre las funciones cognitivas, se llevó a cabo un estudio en 30 casos de EM y en 10 voluntarios sanos, los GCs afectaron selectivamente la memoria declarativa,¹⁹ afectación que fue reversible al cabo de dos meses. En la serie de pruebas utilizadas en el estudio los sujetos control ejecutaron mejor las pruebas de memoria. Ese estudio confirmó los resultados similares que otros habían reportado previamente.

La exposición crónica a niveles altos de glucocorticoides durante la vida de un individuo produce alteraciones electrofisiológicas que eventualmente generan disfunción, atrofia y muerte neuronal en el hipocampo; todo lo cual se manifiesta como déficit cognoscitivo grave que correlaciona claramente con manifiesta reducción del aprendizaje espacial y la memoria, tareas que dependen del buen funcionamiento del hipocampo.²⁰ En cambio, individuos que han mantenido niveles bajos de cortisol no muestran esos cambios anatómicos ni déficit de aprendizaje y memoria. La exposición prolongada a niveles altos de glucocorticoides, o episodios repetitivos de estrés psicológico o psicosocial produce igualmente atrofia de las neuronas piramidales del hipocampo en la rata y en la musaraña arbórea, y se ha descrito que ese efecto se ve atenuado si se bloquean los receptores NMDA, o los canales de sodio con fenitoína y los de calcio tipo T.²¹⁻²³ Fenómeno similar se observa en roedores, ratas envejecidas que muestran déficit de memoria espacial, también presentan niveles altos de corticosterona, lo cual no ocurre en ratas viejas con memoria espacial normal. Es de interés señalar que a su vez, el hipocampo participa en la regulación de la descarga de glucocorticoides durante un episodio de estrés, de tal modo que la atrofia hipocámpica es al mismo tiempo el resultado y causa contribuyente de los niveles basales elevados de glucocorticoides, en otras palabras, el deterioro del hipocampo al contribuir a generar niveles altos de los glucocorticoides circulantes tiende a empeorar su propio daño.²⁴

Estos hallazgos son importantes porque es sabido que niveles basales normales de glucocorticoides facilitan la plasticidad del hipocampo, la potenciación a largo plazo y promueven la neurogénesis del giro dentado; más aún, los receptores de mineralocorticoides ligan glucocorticoides con afinidad 10 a 20 veces mayor que los receptores de glucocorticoides. El estrés crónico, que persistentemente eleva los niveles de glucocorticoides, disminuye la neurogénesis en el giro dentado de monos adultos, un proceso que se considera necesario para sostener un nivel constante de densidad neuronal en esa región del hipocampo.²⁵

Aunque la descarga de glucocorticoides por estrés es esencial para sobrevivir, si esa descarga es duradera constituye un riesgo grave para la salud del individuo, que incluye inmunosupresión, diabetes, hipertensión arterial, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, amenorrea, afecta el crecimiento infantil y la reparación tisular.²⁴

Otro ejemplo de estrés psicosocial que se ha identificado recientemente y para el cual hasta ahora no se precisa otra causa es la llamada *amnesia transitoria global*.

DEFINICIÓN DE AMNESIA TRANSITORIA GLOBAL

Pérdida transitoria y súbita de la memoria anterógrada en ausencia de elementos desencadenantes y síntomas neurológicos. La amnesia se inicia con ligera obnubilación, déficit para registrar nueva información y amnesia retrógrada.²⁶

Aunque un síndrome de amnesia transitoria fue originalmente descrito por Bender en 1956,²⁷ el término de amnesia transitoria global (ATG) y el síndrome clínico que lo caracteriza fueron introducidos por Fisher y Adams en 1958.²⁸ La ATG es entidad benigna de etiología no precisa que se inicia como evento súbito y dramático, con amnesia anterógrada y duración típica entre dos a ocho horas, siempre de menos de 24 horas, durante las cuales se mantiene el estado de conciencia y la identidad personal, el paciente alerta y comunicativo, interactúa con el examinador y ejecuta correctamente funciones cognitivas no relacionadas con la memoria, pero, durante el ataque de ATG es incapaz de codificar nueva información en memoria a largo plazo; el evento revierte gradualmente sin secuelas ni recurrencia excepto por amnesia para el evento. El término de ATG se debe reservar para ataques de amnesia, sin trastorno de conciencia, ni sintomatología neurológica focal, o manifestaciones de epilepsia en pacientes que no sufren de epilepsia y que no tienen antecedentes de traumatismo craneal re-

ciente, y sobre todo que el episodio de ATG se resuelva en 24 horas.²⁹

Varios factores potenciales de riesgo se han considerado en la posible etiología de la ATG, los que incluyen vascular –vasoespástico, tromboembólico, hemorrágico–, aunque hasta ahora no hay evidencia palpable que apoye un problema vascular bien definido;³⁰ también la epilepsia del lóbulo temporal se ha mencionado, pero tampoco existen datos que apoyen esa posibilidad. En cambio para la asociación de migraña con la ATG se invoca que dado que en la patogenia de la migraña el mecanismo de depresión propagante es importante, es posible que la ATG comparta el mismo mecanismo.³¹⁻³³ A pesar de todo lo anterior se puede decir que hasta ahora no existe suficiente evidencia para considerar una etiología precisa de la ATG. La razón para explicar la incertidumbre etiológica de la ATG se puede deber a lo variable del uso del término ATG por la falta de criterios diagnósticos bien definidos, en lo inadecuado de los datos que aparecen en los reportes clínicos y epidemiológicos, y quizás lo más importante: la falta de datos control.

La utilización de tecnología de imagen, resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía por emisión de fotón único (SPECT), muestran hipoperfusión y disfunción transitoria en estructuras diencefálicas y de la porción medial del lóbulo temporal.³⁴⁻³⁶ Esas técnicas tenían hasta ahora limitación en lo que concierne a capacidad de resolución anatómica, lo cual parece que se resuelve con el nuevo modelo de RM de 3.0 Tesla, modelo con el cual, además de lograrse detalles anatómicos, se puede usar la etapa T2 invertida. Con esa técnica se hizo un estudio de 15 pacientes que habían tenido un episodio de ATG. En todos ellos se encontró afección del sector CA1, sector de Sommer, del hipocampo, en forma de cavidad, como vestigio del surco hipocámpico;³⁷ sin embargo, esas cavidades, ligeramente mayores que las que se encuentran en individuos normales, en el rango de edad similar, no constituyen evidencia de que estén relacionadas con la etiología de la ATG, aunque sí indican que pueden ser secundarias a hialinosis microvascular y ateromatosis de las arterias del polígono de Willis.

En vista de que los episodios de ATG ocurren en su mayoría en individuos mayores de 50 años, es posible que el fenómeno de estrés pueda constituir un factor etiológico a considerarse, dado que los adultos mayores generan niveles altos de cortisol por efecto del estrés psicosocial al que están expuestos cotidianamente.³⁸

La experiencia propia obtenida en animales de experimentación, en ratas sometidas a estrés prenatal o posnatal muestran déficit significativo en

una prueba de aprendizaje como lo es el laberinto de Barnes.³⁹

En conclusión, no queda duda de que el estrés genera déficit de memoria.

Esta revisión ha sido apoyada por el Proyecto DGAPA UNAM IN220102.

REFERENCIAS

1. Gómez-González B, Escobar A. Neuroanatomía del estrés. *Rev Mex Neuroci* 2002; 3: 273-82.
2. Dudai Y. *Memory from a to Z. Keywords, concepts and beyond.* London: Oxford Univ Press; 2004, pp. 157.
3. Schacter DL, et al. Implicit memory: A selective review. *Ann Rev Neurosci* 1993; 16: 159-82.
4. Zola-Morgan S, Squire LR. Neuroanatomy of memory. *Ann Rev Neurosci* 1993; 16: 547-63.
5. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1957; 20: 11-21.
6. Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Rev* 1997; 24: 1-27.
7. Kirschbaum C, et al. Stress and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci* 1998; 58: 1475-83.
8. De Quervain DJ, et al. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci* 2000; 3: 313-14.
9. Rosendaal B, et al. Glucocorticoid therapy and memory function. Lessons learned from basic research. *Neurology* 2005; 64: 184-5.
10. Rosendaal B. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 213-38.
11. Brunner R, et al. Effects of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology* 2005; 64: 335-7.
12. De Quervain DJ, et al. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci* 2000; 3: 313-4.
13. De Quervain DJ, et al. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 1998; 394: 787-90.
14. Lupien SJ, et al. Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose response in humans. *Behav Neurosci* 1999; 113: 420-30.
15. Waldstein SR, Katzel LI. Stress-induced blood pressure reactivity and cognitive function. *Neurology* 2005; 64: 1746-9.
16. Bellelli G, et al. Increased blood pressure variability may be associated with cognitive decline in hypertensive elderly subjects with no dementia. *Arch Int Med* 2002; 162: 483-4.
17. De Quervain DJ, et al. Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *Europ J Neurosci* 2003; 17: 1296-302.
18. Olivery RL, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998; 47: 1396-402.
19. Uttner I, et al. Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: 1971-3.
20. Lupien SJ, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neurosci* 1998; 1: 69-73.
21. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *New Eng J Med* 1998; 238: 171-9.
22. Squire LR. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychol Rev* 1992; 98: 195-231.
23. Margarinos AM, et al. Chronic psychosocial stress causes apical dendrite atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci* 1996; 16: 3534-40.
24. Sapolsky RM, et al. The neuroendocrinology of stress and aging. The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endo Rev* 1986; 7: 284-301.
25. Gould E, et al. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998; 95: 3168-71.
26. Berubé L. *Terminologie de Neuropsychologie et de Neurologie du Comportement.* Montreal. Les Editions de la Chanielière; 1991, pp. 29.
27. Bender MB. Syndrome of isolated episode of confusion with amnesia. *J Hillside Hosp* 1956; 5: 212-5.
28. Fisher CM, Adams RD. Transient global amnesia. *Trans Amer Neurol Assn* 1958; 83: 143-6.
29. Hodges JR, Warlow CP. The aetiology of transient global amnesia. A case control study of 114 cases with prospective follow up. *Brain* 1990; 113: 639-57.
30. Zorzon M, et al. Transient global amnesia and transient ischemic attack. Natural history, vascular risk factors, and associated conditions. *Stroke* 1995; 26: 1536-42.
31. Stracciari A, Rebusci GG. Transient global amnesia and migraine: familial incidence. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1986; 49: 716.
32. Crowell GF, et al. The transient global amnesia-migraine connection. *Arch Neurol Chicago* 1984; 41: 75-9.
33. Olivarius B de F, Jensen TS. Transient global amnesia in migraine. *Headache* 1979; 19: 335-8.
34. Goldenberg G, et al. Thalamic ischemia in transient global amnesia: a SPECT study. *Neurology* 1991; 41: 1748-52.
35. Joven TG, et al. Evolution of temporal lobe hypoperfusion in temporal global amnesia: a serial single photon emission computed tomography study. *J Neurimaging* 2000; 10: 238-41.
36. Strupp M, et al. Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients. *Ann Neurol* 1998; 43: 164-70.
37. Nakada T, et al. High-field, T2 reversed MRI of the hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 2005; 64: 1170-4.
38. Porter NM, Landfield PW. Stress hormones and brain aging: adding injury to insult? *Nature Neurosci* 1998; 1: 3-5.
39. Gómez-González B, Escobar A. Pre and postnatal stress alters neurodevelopment in an experimental rat model. *Neuroscience* 2005 (pendiente de publicación).

OTRAS REFERENCIAS

McEwen BS. *Stress and hippocampal plasticity. Ann Rev Neurosci* 1999; 22: 105-22.

Amat J, et al. *Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. Nature Neurosci* 2005; 8: 365-71.

Robbins TW. *Controlling stress: how the brain protects itself from depression. Nature Neurosci* 2005; 8: 261-2.

Lupien SJ, et al. *Acute modulation of aged human memory by pharmacological manipulations of glucocorticoids. J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3798-807.

Starkman MN, et al. *Hippocampal formation volume, memory dysfunction and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. Biol Psychiatry* 1992; 32: 756-65.

Shors TJ. *Learning during stressful times. Learning & Memory* 2004; 11: 137-44.

