



CAMBIOS EN LA ATENCIÓN, EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA DURANTE LAS FLUCTUACIONES DE ESTRADIOL EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIAS

Changes in the Attention, Learning and Memory during the Fluctuations of Estradiol in University Students

M. ISABEL GÓMEZ-LEÓN

Universidad Internacional de La Rioja, España

KEY WORDS

*Attention
Learning
Memory
University Students
Estradiol*

ABSTRACT

With this investigation one tries to analyze the influence of the fluctuations of estradiol in the learning process of university students. The hormonal levels of 17- β estradiol have measured up in saliva, across kits ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) in 64 women, aged 18-19 years. The subjects realized the tests of memory and control atencional of Luria's battery DNA when his levels of estradiol were high and when these were lower. The studied women obtained significantly top punctuations in the curve of learning and in the tests of immediate memory and attention when they were during the more high beak of estradiol, that when the levels of estradiol were low.

PALABRAS CLAVE

*Atención
Aprendizaje
Memoria
Universitarias
Estradiol*

RESUMEN

Con esta investigación se pretende analizar la influencia de las fluctuaciones de estradiol en el proceso de aprendizaje de estudiantes universitarias. Se han medido los niveles hormonales de 17- β estradiol en saliva, a través de kits ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) en 64 mujeres, de entre 18 y 19 años. Los sujetos realizaron las pruebas de memoria y control atencional de la batería de Luria DNA cuando sus niveles de estradiol eran más altos y cuando éstos eran más bajos. Las mujeres estudiadas obtuvieron puntuaciones significativamente superiores en la curva de aprendizaje y en las pruebas de memoria inmediata y atención cuando se encontraban durante el pico más alto de estradiol, que cuando los niveles de estradiol eran bajos.

Recibido: 09/02/2019

Aceptado: 09/07/2019

Introducción

Existen numerosos factores, exógenos y endógenos, a los que son sometidos los estudiantes universitarios durante su proceso de enseñanza-aprendizaje, uno de ellos son los cambios hormonales. Se sabe que éstos influyen sobre el sistema nervioso central a través de complejos mecanismos fisiológicos y psicológicos, conocer de qué manera podrían estar influyendo sobre el proceso de aprendizaje puede proporcionar una visión de apoyo teórica que ayude a comprender y clarificar algunas de las cuestiones al respecto.

Numerosas investigaciones confirman que las acciones del estradiol en el sistema nervioso adulto son inductivas y transitorias y que una variedad de conductas no reproductivas y habilidades cognitivas son sensibles a estos esteroides sexuales (Luine, 2016; Pletzer, Kronbichler, Aichhorn, Bergmann, Ladurner y Kerschbaum, 2010).

Algunas investigaciones han hallado una mejoría significativa en determinadas habilidades cognitivas durante el pico de estradiol del ciclo menstrual normal de la mujer, habilidades verbales, aritméticas, de memoria y atención, vinculadas con el procesamiento del hemisferio izquierdo, el hipocampo y algunas áreas de asociación corticales (Pletzer, Harris y Ortner, 2017; Sattari et al, 2017; Smith, Sierra, Oppler y Boettiger, 2014; Luine, 2014; Díaz 2008; Mahmoud, 2016).

Estudios recientes realizados mediante Diffusion-Weight Image (DWI), muestran una alta correlación entre el aumento de los niveles de estrógeno durante el ciclo ovárico y el aumento de volumen de la materia gris y blanca del hipocampo, lo que sugiere cambios dinámicos estructurales y transitorios a corto plazo (Barth et al., 2016)

Sin embargo, el reducido número de estudios que hacen referencia a los efectos cognitivos del estradiol y los diferentes, y en ocasiones no fiables, métodos de evaluación hormonal (Protopopescu et al., 2008) hacen que en general sean poco consistentes y en ocasiones contradictorios.

Es posible que los niveles de estradiol en las variaciones cíclicas durante el ciclo ovárico no sean suficientes para provocar cambios significativos en el rendimiento académico o intelectual global de la mujer. Este hecho debe de ser particularmente cierto para pruebas complejas que requieren un determinado número de habilidades diferentes que, a su vez, pueden ser diferencialmente afectadas por el estradiol, o por el ensayo o la práctica de dichas pruebas. Pero las variaciones transitorias del estradiol, dentro del rango fisiológico normal, podrían ser, sin embargo, suficientes para provocar cambios, también transitorios, en determinados procesos cognitivos relacionados con el aprendizaje.

El objetivo de esta investigación es comprobar si las fluctuaciones de los niveles de estradiol durante

el ciclo ovárico normal de las estudiantes universitarias producen cambios en áreas específicas del procesamiento cognitivo, en concreto la memoria, el aprendizaje y la atención.

Método

Participantes

La muestra fue extraída al azar entre alumnas de primer curso universitario del sur de Madrid. Todas las alumnas tenían 18 o 19 años, el total de la muestra fue en un principio de 78 mujeres, ninguna de las cuales estaban tomando, o habían tomado durante los últimos 3 meses, anticonceptivos orales. Del total de las alumnas que realizaron las pruebas fueron excluidas posteriormente aquellas que, una vez analizados los niveles de estradiol en saliva, no llegaron a obtener los elevados niveles de estradiol esperados en el día 13 después de la última menstruación, esto es, al primer día de ovulación. De esta forma, la muestra resultante fue de 64 mujeres.

Instrumentos

Para el análisis cuantitativo de estradiol se utilizó el método inmunoenzimático de tipo competitivo ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), ya que se trata de un método no invasivo, rápido y de gran sensibilidad (Wang et al., 2015). Las muestras de saliva (3-5 ml) fueron recogidas en Salivette® tubos de esponja (Sarstedt, Nümbrecht, GE) y congeladas a -40°C. Se utilizó el Kit de prueba de ensayos de inmunoabsorción enzimática Neogen® (ELISA) y el sistema de inmunoanálisis multitest Grifols Triturus®.

Las estudiantes fueron evaluadas a partir de las pruebas de memoria y control atencional de Luria-DNA (Manga y Ramos, 2000). Esta batería cuenta con datos normativos validados en España para estudiantes universitarios, además de análisis de la fiabilidad test-retest (0,83) y validez concurrente con la escala de inteligencia para adultos de Wechsler (Rueda-Revé, Contador, Fernández-Calvo, Ramos, Manga y Villarejo, 2017).

La prueba de memoria está compuesta por dos subtest: memoria inmediata y memoria lógica. La prueba de atención está compuesta por un conjunto de ítems sobre el estado de alerta, la atención selectiva, la capacidad de distracción, la atención focalizada y la interferencia.

Procedimiento

La mitad de las alumnas fue citada el día 13 después de su última menstruación (supuesto pico de estradiol) y 15 días después de este día, la otra mitad fue citada 13 días antes del supuesto pico de estradiol y el día en el que éste supuestamente se

produce. En cada encuentro se les recogió una muestra de saliva y se les administró el test de memoria inmediata, memoria lógica y control atencional de Luria-DNA (Manga y Ramos, 2000). Tanto las muestras en saliva como las pruebas cognitivas fueron realizadas a la misma hora de la mañana (9:00 h.). Las participantes no podían cepillarse los dientes, beber o comer en los 30 minutos antes de la recogida de saliva.

A través del subtest de Memoria inmediata se exploró el proceso de aprendizaje de una serie de 10 palabras no relacionadas, presentadas a lo largo de cinco ensayos, que la alumna debía recordar en el orden que desease.

En la curva de aprendizaje el aspecto más importante a evaluar es el incremento en el número de palabras recordadas y la influencia del nivel de expectativas. Durante la memorización se les preguntó cuántas palabras serían capaz de memorizar cuando se repitiera la serie de nuevo, es decir se evaluó sus niveles de expectativa. Las respuestas se compararon con los resultados reales.

Después se evaluó la retención y evocación en tareas verbales y no verbales, siendo la memoria verbal la más extensamente explorada, a través de palabras, números y frases, unas veces sin interferencia y otras veces con ella. La exploración de la memoria verbal se completó con una historia, de la que la alumna tenía que extraer los componentes semánticos principales, sirviendo, a su vez, de elementos de interferencia de órdenes verbales.

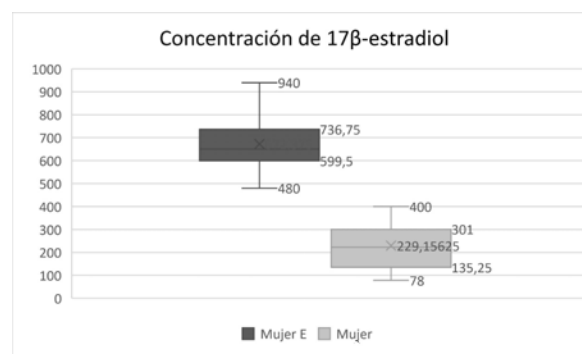
Con el subtest de Memoria lógica se exploró la memorización indirecta mediante la relación que la alumna estableció entre palabras y tarjetas, o entre expresiones y dibujos.

Se utilizó el subtest de capacidad atencional para explorar la atención-concentración, mediante respuestas de contrarios, verbales y no verbales, teniendo que inhibir otras respuestas más fáciles y automatizadas, la alumna debía seleccionar respuestas que entraran en conflicto con las habituales. También, se exploró la asociación de respuestas, o de su omisión, a sonidos difíciles de discriminar entre sí. Se exploró, la atención sostenida en el seguimiento de palabras que no contienen un determinado sonido vocálico. Puede decirse que estos ítems ponen a prueba el estado momentáneo de la capacidad de atención selectiva y sostenida de la alumna.

Análisis de datos

Las muestras de saliva mostraron valores de 480-940 pg/ml en el día del pico preovulatorio con una media de 672,375 pg/ml; durante la fase lútea la concentración fue menor, de 78-400 pg/ml, con una media de 229,15 pg/ml (**Gráfico 1**).

Gráfico 1. Niveles de estradiol en diferentes fases del ciclo ovárico. Final de la fase folicular, donde se observa un acusado incremento en los niveles de estradiol (Mujer E: = 672,375 pg/ml) y fase isquémica, donde se observa un descenso en los niveles de estradiol (Mujer: =229,15 pg/ml).



Los datos fueron agrupados según la variable Estradiol. Las 64 mujeres que realizaron las pruebas durante el pico de estradiol (480-940 pg/ml), fueron denominadas grupo Mujer E, estas mismas mujeres fueron denominadas grupo Mujer cuando realizaron las pruebas con bajos niveles de estradiol (78-400 pg/ml).

Fue utilizado el software estadístico SPSS 22.0.

Las puntuaciones directas fueron pasadas a percentiles, según los baremos de la prueba. La media obtenida en ambos grupos en los tests de la batería de Luria se sitúa en el rango de la normalidad [60 - 40].

Dado que la significación del estadístico de Kolmogorov -Smirnov es mayor de 0,05 se asumió que la distribución era normal.

Los datos fueron analizados mediante la prueba T de Student para medias de dos muestras relacionadas. Todas las pruebas estadísticas se realizaron utilizando un nivel de significación de $p < 0.05$.

Para estudiar el grado de asociación entre la distribución de las frecuencias se utilizó el estadístico chi-cuadrado. Utilizándose como punto de corte la media inter-grupal (media de las puntuaciones obtenidas cuando los niveles de estradiol fueron altos y bajos), quedando, así, dos valores: puntuaciones por encima de la media y puntuaciones por debajo de la media.

Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para examinar la fuerza y la dirección de la relación lineal entre todas las variables estudiadas.

Resultados

El 70,3% del grupo Mujer E recordó significativamente más palabras en la prueba de Memoria inmediata que el grupo Mujer (chi-cuadrado= 18,018; $p=0,00$) (**Tabla 1**). La media obtenida en esta prueba es superior en el primer

grupo que en el segundo (Mujer E: $55,6 \pm 3,5$; Mujer: $51,51 \pm 4,1$), siendo esta diferencia significativa ($t=10,26$; $g.l=63$; $p=0,00$).

Tabla 1. Chi-cuadrado de Pearson = 18,018; $p=0,00$. Coeficiente de contingencia = 0,351; $p=0,00$

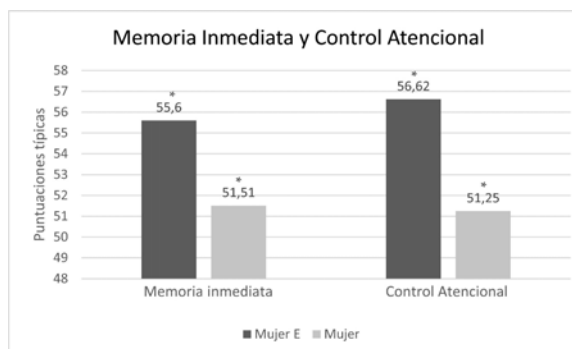
Tabla cruzada Estradiol*Memoria					
		Memoria			Total
		debajo media	encima media		
Estradiol	Bajo Estradiol	Recuento	43	21	64
		% dentro de Estradiol	67,2%	32,8%	100,0%
	Alto Estradiol	Recuento	19	45	64
		% dentro de Estradiol	29,7%	70,3%	100,0%
Total		Recuento	62	66	128
		% dentro de Estradiol	48,4%	51,6%	100,0%

El 71,9% de las alumnas obtuvieron puntuaciones significativamente superiores a la media intergrupal en la prueba de Control atencional cuando sus niveles de estradiol fueron elevados, frente al 12,5% cuando los niveles de estradiol fueron bajos (chi-cuadrado= 46,254; $p=0,00$) (Tabla 2). La media en esta prueba es superior en el grupo Mujer E que en el grupo Mujer (Mujer E: $56,625 \pm 3,2$; Mujer: $51,25 \pm 3,6$), siendo esta diferencia significativa ($t=12,11$; $g.l=63$; $p=0,00$) (Gráfico 2).

Tabla 2. Chi-cuadrado de Pearson = 46,254; $p=0,00$. Coeficiente de contingencia = 0,515; $p=0,00$

Tabla cruzada Estradiol*Atención					
		Atención			Total
		debajo media	encima media		
Estradiol	Bajo Estradiol	Recuento	56	8	64
		% dentro de Estradiol	87,5%	12,5%	100,0%
	Alto Estradiol	Recuento	18	46	64
		% dentro de Estradiol	28,1%	71,9%	100,0%
Total		Recuento	74	54	128
		% dentro de Estradiol	57,8%	42,2%	100,0%

Gráfico 2. Puntuaciones obtenidas en memoria y atención durante dos fases del ciclo ovárico. Cuando los niveles de estradiol son elevados (Mujer E) las puntuaciones son significativamente mayores ($*p=0,00$) que cuando los niveles de estradiol son bajos (Mujer).



Existe una correlación positiva muy alta entre Memoria Inmediata y Control Atencional en el caso del grupo Mujer E ($r=0,92$) y moderada en el caso del grupo Mujer ($r=0,716$).

El 84% de las estudiantes presentó puntuaciones por encima de la media intergrupal en la curva de aprendizaje cuando su nivel de estradiol fue elevado, frente al 62,5% que mostró el mismo tipo de puntuaciones cuando su nivel de estradiol era bajo, siendo esta diferencia significativa. (Tabla 3)

Tabla 3. Chi-cuadrado de Pearson = 7,850; $p=0,05$. Coeficiente de contingencia = 0,240; $p=0,05$

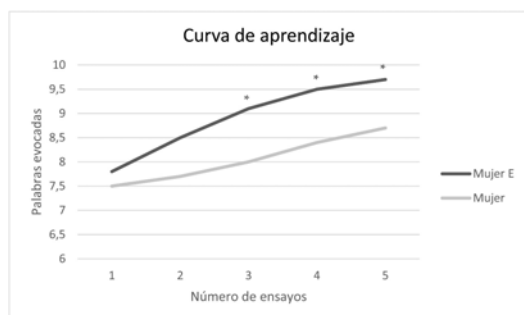
Tabla cruzada Estradiol*Aprendizaje					
		Aprendizaje			Total
		debajo media	encima media		
Estradiol	Bajo Estradiol	Recuento	24	40	64
		% dentro de Estradiol	37,5%	62,5%	100,0%
	Alto Estradiol	Recuento	10	54	64
		% dentro de Estradiol	15,6%	84,4%	100,0%
Total		Recuento	34	94	128
		% dentro de Estradiol	26,6%	73,4%	100,0%

La media de las palabras recordadas en la curva de aprendizaje fue significativamente mayor ($t=5,46$; $g.l=63$; $p=0,005$) en el grupo Mujer E ($8,66 \pm 2,2$) que en el grupo Mujer ($8 \pm 3,4$), siendo en ambos casos significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

La variable aprendizaje hace referencia a la diferencia de las palabras recordadas entre el último y primer ensayo, el incremento de palabras recordadas fue significativamente superior en el grupo Mujer E que en el grupo Mujer (Mujer E: $1,7 \pm 0,2$; Mujer: $1 \pm 0,3$) ($t=5,15$; $g.l=63$; $p=0,00$). La media de palabras correctamente evocadas en cada uno de los cinco ensayos de la curva de aprendizaje fue superior en el grupo Mujer E que en el grupo Mujer, siendo significativamente superior a partir del tercer, cuarto y quinto ensayo respecto al

segundo ($t=6,54$; $g.l=63$; $p=0,01$) ($t=7,04$; $g.l=63$; $p=0,00$) ($t=7,85$; $g.l=63$; $p=0,00$) (**Gráfico 3**).

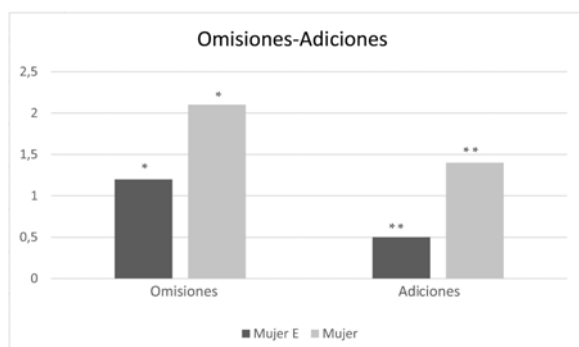
Gráfico 3. Media de palabras evocadas durante el recuerdo libre. El número de palabras evocadas fue mayor cuando los niveles de estradiol eran elevados (Mujer E) que cuando éstos eran bajos (Mujer), siendo significativamente superiores ($*p=0,00$) a partir del 3º ensayo.



En la prueba verbal de recuerdo libre todas las alumnas, en ambos momentos del ciclo ovárico, mostraron un nivel de expectativa mayor al del número de palabras realmente evocadas, siendo esto así a lo largo de los 5 ensayos realizados. La variable metamemoria se halló tras realizar la media de las diferencias encontradas en cada uno de los 5 ensayos entre el nivel de expectativa y el resultado real, donde una puntuación cercana a 0 indica una mayor puntuación en metamemoria. En el número de ensayos totales el grupo Mujer E obtuvo una media significativamente mayor en metamemoria ($t=5,46$; $g.l=63$; $p=0,03$), que el grupo Mujer (Mujer E: $0,4 \pm 0,1$; Mujer: $2,3 \pm 0,2$)

En el área de memoria inmediata el grupo Mujer E presentó un número significativamente menor de omisiones ($t=4,75$; $g.l=63$; $p=0,04$), y adiciones ($t=2,43$; $g.l=63$; $p=0,001$), que el grupo Mujer (**Gráfico 4**).

Gráfico 4. Número de errores en el área de memoria inmediata. Cuando los niveles de estradiol fueron elevados (Mujer E) tanto el número de omisiones, palabras no evocadas, como de adiciones, palabras evocadas que no pertenecían a la serie, fue significativamente menor ($*p=0,04$ y $**p=0,001$, respectivamente) que cuando los niveles de estradiol fueron bajos (Mujer).



En la prueba de memoria lógica la media obtenida es superior en el grupo Mujer E ($54,53 \pm 4,2$) que en el grupo Mujer ($51,609 \pm 3,5$), no siendo esta diferencia significativa ($t=22,11$; $g.l=63$; $p=1,30$).

Existen correlaciones positivas moderadas entre la variable Estradiol y las variables Memoria y Atención, siendo baja en el caso de la variable Aprendizaje. La correlación es negativa y baja/moderada en el caso de la variable Errores de Metamemoria.

Todas las correlaciones fueron significativas en el nivel 0.01 (bilateral), excepto en el caso de las variables Aprendizaje y Errores de Metamemoria, donde fue significativa en el nivel 0,05 (bilateral). (**Tabla 4**)

Tabla 4. **. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). *. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

		Correlaciones				
		Memoria	Atención	Estradiol	Aprendizaje	Errores Metamemoria
Memoria	Correlación de Pearson	,872**	,561**	,328**		-,375**
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000	,000
	N	128	128	128	128	128
Atención	Correlación de Pearson	,872**	1,628**	,321**		-,436**
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,000	,000
	N	128	128	128	128	128
Estradiol	Correlación de Pearson	,561**	,628**	1	,381**	-,674**
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000	,000
	N	128	128	128	128	128
Aprendizaje	Correlación de Pearson	,328**	,321**	,381**	1	-,217*
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		,014
	N	128	128	128	128	128
Errores Metamemoria	Correlación de Pearson	-,375**	-,436**	-,674**	-,217*	1
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,014	
	N	128	128	128	128	128

Conclusiones

El circuito neuronal implicado en la memoria, el aprendizaje y la atención es inherentemente plástico y está en constante remodelación, pudiendo ser debido, en parte, a las fluctuaciones cíclicas del estradiol durante el ciclo ovárico. (Luine et al, 2016; Girard, Thomas, Pugeat y Dreber, 2017)

La secreción de estradiol sigue un patrón cíclico bifásico cuya concentración más alta se encuentra inmediatamente antes de la ovulación, esto es, aproximadamente 13 días después desde el inicio de la última menstruación. Después de la ovulación los niveles de estradiol bajan rápidamente para alcanzar una discreta meseta durante la fase lútea. Los resultados hallados tras el análisis cuantitativo de estradiol en esta muestra así lo confirman.

Los resultados de esta investigación muestran que existen diferencias significativas en determinadas áreas del funcionamiento cognitivo cuando se estudian en dos fases del ciclo ovárico donde los niveles de estradiol difieren sustancialmente. La batería Luria-DNA permite detectar cambios en las funciones cognitivas que se corresponden con zonas corticales diferenciadas, en uno u otro hemisferio, con un gran apoyo empírico basado en técnicas de neuroimagen (Arnoldo y Sánchez, 2016; Ardila y Bernal, 2007; Pachalska y Kaczmarck, 2012). Este estudio se ha centrado en dos de las cinco áreas de la batería, memoria y control atencional, por su estrecha vinculación con la función ejecutiva.

Las áreas estudiadas, proceso de aprendizaje, retención y recuperación, control atencional y memoria lógica corresponderían al tercer nivel de los sistemas funcionales de Luria, asociado con la actividad del córtex prefrontal (Rueda-Revé et al., 2017).

Las alteraciones de la memoria han sido interpretadas como una alteración de la capacidad de control de la inhibición en la región frontal (Rueda-Revé et al., 2017); es decir, el déficit se encontraría en una alteración para inhibir las respuestas irrelevantes, lo que está estrechamente relacionado con la atención selectiva, en este estudio se pone de manifiesto la relación entre ambas variables, memoria y atención. Los resultados de esta investigación muestran que cuando el nivel de estradiol es elevado las alumnas no sólo cometen menos omisiones, sino que también cometen menos adiciones, esto es, dicen menos palabras de las que no estaban en la lista, o tarjeta, que tenían que recordar, lo que sugiere que estos elevados niveles de estradiol podrían tener alguna relación con una mayor activación de la región frontal y una mayor inhibición de los estímulos que resultan inadecuados o irrelevantes para la tarea.

El córtex prefrontal es una de las áreas más altamente interconectadas con otras regiones del córtex humano. Se conocen interconexiones masivas con los lóbulos parietales, temporales, regiones límbicas, ganglios basales y cerebelo. Este sistema autorregulador permite valorar la capacidad de memoria y compensar sus errores, lo que se entiende por metamemoria (Bausela, 2010). El lóbulo frontal está implicado en la capacidad de planificación y organización de la información, la

memoria contextual y temporal lo que hace posible no sólo aprender una información, sino relacionarla con un contexto y ordenarla en el tiempo de una manera adecuada (Bausela, 2010; Jódar-Vicente, 2004; Tirapu-Ustárrroz y Muñoz-Céspedes, 2005). Es posible que los efectos del estradiol en este experimento hayan favorecido la memoria inmediata y, como consecuencia, un mejor y más rápido aprendizaje, debido, en parte, a una mayor activación del córtex basal frontal, el cual aumenta la capacidad de aprendizaje (Luria, 1980), y, por otra, a una mayor activación del arousal, lo que a su vez generaría una mayor activación de las áreas de asociación terciarias corticales, esto permitiría no sólo aprender la información, sino relacionarla con el contexto y ordenarla de una manera adecuada.

El efecto del estradiol en el sistema colinérgico ha sido relacionado con el arousal cortical (Soma, Kim, Kato y Kawato, 2018), arousal que puede estar contribuyendo al incremento de la eficacia en los procesos de aprendizaje y memoria observados en esta investigación. En el cerebro anterior basal el estradiol incrementa los niveles de mRNA de la acetilcolinesterasa (ChAT), y la síntesis de colina y acetilcolina (ACh) (Hawang, Kim, Choi, Kim, Kim, Oh, 2017). En las proyecciones del sistema colinérgico desde el cerebro antiguo basal al hipocampo aumenta la sensibilidad a las neurotoxinas colinérgicas cuando son administradas en los ventrículos laterales. A largo plazo incrementa la actividad de la ChAT en las neuronas colinérgicas que proyectan al córtex cerebral en general, y frontal en particular, y al hipocampo (de Lacalle, Hyler, Borowski, 2008).

La curva de aprendizaje desarrollada por Luria hace referencia al concepto de metamemoria, en ella el aspecto más importante es la manera de aumentar la retención de los estímulos presentados, cómo influyen las expectativas que se tienen al respecto y la reacción ante los errores. En esta investigación la expectativa de ambos grupos fue elevada con respecto a la ejecución real, es decir, las alumnas creyeron que recordarían más palabras de las que en realidad recordaron, con cada ensayo este error en la predicción se fue corrigiendo en dirección a unas expectativas más realistas, pero en el caso del grupo con bajos niveles de estradiol nunca llegó a ajustarse a la realidad, es decir, las alumnas fueron capaces de predecir cuántos elementos de la serie serían capaces de repetir y evaluaron su actuación de una forma significativamente más realista sólo cuando sus niveles de estradiol fueron elevados. Es posible que las alumnas con bajos niveles de estradiol estén valorando su eficacia en función de su experiencia, momentos del ciclo ovárico donde su capacidad de memoria ha sido superior, generando, así, expectativas estables y en ocasiones irreales, sobre una ejecución cuya eficacia, a lo largo del ciclo ovárico, es variable. El incremento de la actividad

frontal, en el momento donde el nivel de estradiol es elevado, puede estar favoreciendo la facultad de valorar la capacidad de memoria de una manera más eficaz.

Se pueden describir al menos dos circuitos funcionales de interés neuropsicológico dentro del córtex prefrontal: el circuito ventromedial y el circuito dorsolateral, la actividad de este último circuito se ha asociado a las pruebas de función ejecutiva utilizadas en esta investigación, metamemoria, memoria de trabajo, atención selectiva, formación de conceptos y flexibilidad cognitiva, lo que permite deducir que una mayor eficacia en la realización de este tipo de tareas cuando los niveles de estradiol son elevados puede ser debida al efecto excitatorio que éste ejerce sobre el circuito dorsolateral del córtex prefrontal, implicando, también, otras áreas subcorticales estrechamente relacionadas con el aprendizaje, la memoria y la atención, como áreas estriadas, hipocampales y de la formación reticular (Dreher, Schmidt, Kohn, Furman, Rubinow y Berman, 2007).

El estradiol afecta la excitabilidad del cerebro durante el pico preovulatorio (Banciu et al., 2018) (Maki, Resnick, 2001)), aumenta la densidad de espinas dendríticas y los disparos espontáneos de las células piramidales corticales (Sánchez, López-Zapata y Pinzón, 2014; Sellers, Raval y Srivastava, 2015; Sellers, Erli, Raval, Watson, Chen y Srivastava, 2015). Tanto en el cíngulo anterior como en el córtex anterior frontal (especialmente en la lámina I, Va y IV) el estradiol incrementa significativamente la densidad de los receptores 5-HT_{2A} postsinápticos de las neuronas piramidales y de una porción de interneuronas inhibitorias GABAérgicas, facilitando el disparo neuronal (Azcoitia et al., 2011; Hajszan, Hoyk, García-Segura y Parducz, 2008). La acción estimulante del estradiol debido, en parte, a su capacidad para incrementar la densidad de los receptores adrenérgicos y serotoninérgicos (de Lacalle, Hyler, Borowski, 2008) y a la modulación de la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesoestriales (Dreher et al. 2007; Nishimura et al., 2016) son consistentes con los resultados de esta investigación, donde un incremento en el nivel de estradiol podría estar relacionado con el incremento en la eficacia de la atención, el control voluntario de la actividad propia en el aprendizaje y un nivel óptimo de activación.

En neuronas y astrocitos de poblaciones mixtas hipocampales y corticales la formación de las espinas y la sinaptogénesis fluctúan con el ciclo estral. Los efectos del estradiol se observan a los 30 minutos de su administración y son revertidos en un medio libre a partir de las 24 horas, por ello se apunta la posibilidad de efectos no genéticos del estradiol en la membrana neuronal (Luine et al., 2016; Srivastava, Woolfrey y Penzes, 2013)

Existen numerosos estudios que muestran cambios estructurales y funcionales producidos por

el estradiol en el hipocampo, como el crecimiento externo de neuritas y el desarrollo de espinas dendríticas en las células piramidales de la región CA1 y CA3 (Pletzer, Harris y Ortner, 2017; Sattari et al., 2017; Azcoitia et al., 2011; Mukai et al. 2010), posibilitando un aumento en el número de contactos sinápticos disponibles e incrementando la memoria verbal declarativa (Protopopescu et al., 2008).

El tratamiento con estradiol incrementa la actividad cortical, como una medida de la respuesta tónica del sujeto, incrementando especialmente la actividad del lóbulo temporal izquierdo, el hipocampo izquierdo y el foco parietal y mejorando significativamente las puntuaciones obtenidas en pruebas relacionadas con funciones ejecutivas, como memoria de trabajo, memoria a corto y a largo plazo y atención, las cuales parecen depender del lóbulo parietal izquierdo, el córtex frontal anterior dorso-lateral y funciones hipocampales (Girard et al., 2017; Weber, Rubin, Maki, 2013; Resnick, Maki, Golski, Kraut, Zonderman, 2017).

De esta manera, los datos obtenidos, tanto con experimentación animal como con poblaciones humanas, clínicas y no clínicas, concuerdan con los resultados obtenidos en esta investigación, donde el estradiol actuaría favoreciendo la eficacia de los circuitos neuronales relacionados con la memoria, la atención y los procesos de aprendizaje.

En este estudio no se ha hallado, sin embargo, una relación significativa entre el estradiol y la memoria lógica, posiblemente porque ésta requiera de un número mayor de variables, no directamente vinculadas con el estradiol, que, actuando en conjunto, no son lo suficientemente vulnerables a las variaciones de los niveles normales de estradiol durante el ciclo ovárico.

Un importante argumento de renovado interés sobre los efectos hormonales en el cerebro adulto es el descubrimiento de que el estradiol produce y/o modula respuestas neuronales plásticas y transitorias en áreas extra-hipotalámicas como el sistema límbico, estriado, hipocampo y córtex. Las recientes revisiones de estudios sobre los efectos del estradiol en varios campos de investigación neurobiológica han estimulado una reexaminación de su papel como mediador del sistema ejecutivo, dependiente del sistema prefrontal.

Este estudio muestra que las fluctuaciones de los niveles de estradiol, dentro del rango de la normalidad en el ciclo ovárico de la mujer pueden estar relacionados con cambios, transitorios y significativos, en determinadas áreas del funcionamiento cognitivo superior, entendido éste como un sistema atencional por medio del cual se llevan a cabo tareas cognitivas en las que interviene la memoria, realizando operaciones de selección de estrategias y control.

Sin embargo, y aunque el estradiol sea una variable importante a tener en consideración para

futuros estudios que intenten comprender los sustratos neuronales del aprendizaje, sabemos que su acción no es específica ni absoluta y que queda aún mucho por conocer sobre los mecanismos neuronales a través de los cuales actúa, pudiendo variar por condiciones internas y externas al sujeto y formando tan sólo una pequeña parte de un

complejo sistema formado por multitud de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas y ambientales (Navea-Martín y Suárez-Riveiro, 2016; Del Valle, 2015; Dumontheil, 2015; Castejón, Gilar, Miñano y Veas, 2016; Fernández-Zabala, Goñi, Camino y Zulaika, 2015).

Referencias

- Ardila, A., Bernal, B. (2007). What can be localized in the brain? Toward a “factor” theory on brain organization of cognition. *International Journal of Neuroscience*, 117, pp. 935- 969.
- Arnoldo, T., Sánchez, T.J. (2016). Luria's model of the functional units of the brain and the neuropsychology of dreaming. *Psychology in Russia*, 9(4), pp. 80-93. <http://dx.doi.org/10.11621/pir.2016.0407>
- Azcoitia, J.G., Yague, Garcia-Segura, L.M. (2011). Estradiol synthesis within the human brain. *Neuroscience*, 191, pp. 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.012>
- Banciu, A., Banciu, D.D., Mustaciosu, C.C., Radu M., Cretoiu D., Xiao J., Cretoiu S.M., Suciú N., Radu B.M. (2018). Beta-Estradiol Regulates Voltage-Gated Calcium Channels and Estrogen Receptors in Telocytes from Human Myometrium. *Int. J. Mol.*, 19(5), pp. 1413. <https://doi.org/10.3390/ijms19051413>
- Barth, C., Steele, C., Mueller, K., Rekkas, V., Arélin, K., Pampel, A., Burmann, I., Kratzsch, J., Villringer, A., Sacher, J. (2016). In-vivo Dynamics of the Human Hippocampus across the Menstrual Cycle. *Scientific Reports*, 6, p. 32833. <https://doi.org/10.1038/srep32833>
- Bausela, E. (2010). Curva de aprendizaje de Luria en personas con daño cerebral. *Enseñanza e Investigación en Psicología*, 15(1), pp. 147-158
- Castejón, J.L., Gilar, R., Miñano, P., Veas, A. (2016). Identificación y establecimiento de las características motivacionales y actitudinales de los estudiantes con rendimiento académico menor de lo esperado según su capacidad (underachievement). *European Journal of Education and Psychology*, 9(2), pp. 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejeps.2016.04.001>
- de Lacalle S., Hyler B., Borowski T. (2008). Estrogen, Cholinergic System and Cognition. In: Ritsner M.S., Weizman A. (eds), *Neuroactive Steroids in Brain Function, Behavior and Neuropsychiatric Disorders*. Springer, Dordrecht https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6854-6_6
- Del Valle, M. V., y Urquijo, S. (2015). Relaciones de las estrategias de codificación mnésica y la capacidad de aprendizaje con el desempeño académico de estudiantes universitarios. *Psicología Educativa*, 21(1), pp. 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.pse.2015.02.004>
- Diaz, R. (2009). Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(4), pp. 212-222. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.12.006>
- Dreher, J.C., Schmidt, P.J., Kohn, P., Furman, D., Rubinow, D., Berman, K. (2007). Menstrual cycle phase modulates neural function in women. *PNAS*, 104 (7), pp. 2465-2470. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605569104>
- Dumontheil, I. (2015). Development of the social brain during adolescence. *Psicología Educativa*, 21(2), pp. 117-24. <https://doi.org/10.1016/j.pse.2015.08.001>
- Fernández-Zabala, A., Goñi, E., Camino, I., and Zulaika, L. M. (2016). Family and school context in school engagement. *European Journal of Education and Psychology*, 9(2), pp. 47-5. <https://doi.org/10.30552/ejep.v9i2.136>
- Girard, R., Météreau, E., Thomas, J., Pugeat, M., Qu, C., Dreher, J.C. (2017). Hormone therapy at early post-menopause increases cognitive control-related prefrontal activity. *Sci Rep.*, 7, p. 44917. <http://dx.doi.org/10.1038/srep44917>
- Hajszan, T., Hoyk Z., Garcia-Segura L.M., Parducz A. (2008) Effects of Estradiol and DHEA on Morphological Synaptic Plasticity. In: Ritsner M.S., Weizman A. (eds), *Neuroactive Steroids in Brain Function, Behavior and Neuropsychiatric Disorders*. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6854-6_8
- Hwang, D.S., Kim, N., Choi, J.G., Kim, H.G., Kim, H., Oh, M.S. (2017). Dangguijakyak-san ameliorates memory deficits in ovariectomized mice by upregulating hippocampal estrogen synthesis. *BMC Complement Altern Med. Nov*, 25;17(1), p. 501. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-015-6>.
- Jódar-Vicente, M. (2004). Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Rev Neurol*, 39 (02), p. 178-182
- Luine, V. (2016) Estradiol: Mediator of memories, spine density and cognitive resilience to stress in female rodents *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 160: 189-195. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.07.022>
- Luine, V. (2014) Estradiol and cognitive function: Past, present and future. *Hormones and Behavior*, 66(4):602-6018. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.08.011>
- Luria, A.R. (1980). Higher Cortical Functions in Man. (2^o Ed.). New York: Basic Books.
- Mahmoud, R., Wainwright, S.R., Galea, L.A. (2016). Sex hormones and adult hippocampal neurogenesis: Regulation, implications, and potential mechanisms. *Front Neuroendocrinol* 40:129–152.
- Maki, P., Resnick, S. (2001). Effects of estrogen on patterns of brain activity at rest and during cognitive activity: a review of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 14(4):789-801. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0887>
- Manga, D., Ramos, F. (2000). Luria DNA: Diagnóstico Neuropsicológico de Adultos. Madrid: TEA

- Navea-Martín A., Suárez-Riveiro J.M. (2016). Estudio sobre la utilización de estrategias de automotivación en estudiantes universitarios. *Psicología Educativa* 23 (2) 115-21. <https://doi.org/10.1016/j.pse.2016.08.001>
- Nishimura, K., Doi, D., Samata, B., Murayama, S., Tahara, T., Onoe, H., Takahashi, J. (2016). Estradiol Facilitates Functional Integration of iPSC -Derived Dopaminergic Neurons into Striatal Neuronal Circuits via Activation of Integrin alpha5beta1. *Stem Cell Reports*, 6(4): 511 -24. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.02.008>
- Pachalska, M., Kaczmarck, B.L.J. (2012). Alexander Romanovich Luria (1902-1977) and the microgenetic approach to the diagnosis and rehabilitation of TBI patients. *Acta Neuropsychologica*,10:341-369. <https://doi.org/10.5604/17307503.1023670>
- Pletzer, B., Harris, T.A., Ortner, T. (2017). Sex and menstrual cycle influences on three aspects of attention, *Physiology & behavior*, Oct 1;179:384-390. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.07.012>
- Pletzer, B., Kronbichler, M., Aichhorn, M., Bergmann, J., Ladurner, G., Kerschbaum, H.H. (2010). Menstrual cycle and hormonal contraceptive use modulate human brain structure. *Brain Res.*, 1348 :55-62 <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.06.019>
- Protopopescu, X., Pan, H., Root, J., Altemus, M., Polanecsky, M., McEwen, B., Silbersweig, D., Stern, E. (2008). *Hippocampal structural changes across the menstrual cycle*. *Hippocampus*, 18, 985-988. <https://doi.org/10.1002/hipo.20468>
- Protopopescu, X., Butler, T., Pan, H., Root, J., Altemus, M., Polanecsky, M. et al. (2008). Hippocampal structural changes across the menstrual cycle. *Hippocampus*,18(10):985-8. <https://doi.org/10.1002/hipo.20468>
- Resnick, SM., Maki, P.M., Golski, S., Kraut, M.A., Zonderman, A.B. (2017). Effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and neuropsychological performance. *Horm Behav*, 34: 171-182. <https://doi.org/10.1006/hbeh.1998.1476>
- Rueda-Revé, L., Contador, I., Fernández-Calvo B., Ramos F., Manga D., Villarejo A. (2017). Utilidad de la batería Luria diagnóstico neuropsicológico de adultos. *Papeles del Psicólogo*, 38(3), pp. 195-203. <https://doi.org/10.23923/pap.psicol2017.2842>
- Sánchez, J.C., López-Zapata, D.F., Pinzón, O.A. (2014). Effects of 17beta-estradiol and IGF-1 on L-type voltage-activated and stretch-activated calcium currents in cultured rat cortical neurons. *Neuro Endocrinol Lett*, 35(8):724-32. <https://doi.org/10.23923/pap.psicol2017.2842>
- Sattari, N., McDevitt, E.A., Panas, D., Niknazar, M., Ahmadi, M., Naji, M., Baker, FC., Mednick, S.C. (2017). The effect of sex and menstrual phase on memory formation during a nap. *Neurobiology of learning and memory*, Nov;145:119-128. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.09.007>
- Sellers, K., Raval, P., Srivastava, D.P. (2015). Molecular signature of rapid estrogen regulation of synaptic connectivity and cognition. *Front. Neuroendocrinol*, 36C:72-89. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.08.001>
- Sellers, K.J., Erli, F., Raval, P., Watson, I.A., Chen, D., Srivastava, D.P. (2015). Rapid modulation of synaptogenesis and spinogenesis by 17beta -estradiol in primary cortical neurons. *Front Cell Neurosci*, 9:137. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00137>
- Smith, C. T., Sierra, Y., Oppler, S. H., and Boettiger, C. A. (2014). Ovarian cycle effects on immediate reward selection bias in humans: a role for estradiol. *J. Neurosci.* 34, 5468-5476. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0014-14.2014>
- Soma, M., Kim, J., Kato, A., Kawato, S. (2018). Src Kinase Dependent Rapid Non-genomic Modulation of Hippocampal Spinogenesis Induced by Androgen and Estrogen. *Frontiers in Neuroscience*. 12,282. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00282>
- Srivastava, D.P., Woolfrey, K.M., Penzes P. (2013). Rapid Modulation of Neuroplasticity by Brain Estrogen *Pharmacological Reviews* October 1, 65 (4) 1318-1350; <https://doi.org/10.1124/pr.111.005272>
- Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J.M. (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *Rev Neurol*, 41 (08):475-484
- Wang, X., Wang, Y., Ma, L., Zhang, R., De, Y., Yang, X., ... Wu, Q. (2015). Development of an improved competitive ELISA based on a monoclonal antibody against lipopolysaccharide for the detection of bovine brucellosis. *BMC Veterinary Research*, 11, 118. <http://doi.org/10.1186/s12917-015-0436-3>
- Weber, M.T., Rubin, L.H., Maki, P.M. (2013). Cognition in perimenopause: The effect of transition stage. *Menopause*, 20(5):511-7. <http://doi.org/10.1097/GME.0b013e31827655e5>