Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes

I. Morgado

THE PSYCHOBIOLOGY OF LEARNING AND MEMORY: FUNDAMENTALS AND RECENT ADVANCES

Summary. Aim. *This review describes the concepts, temporal dynamics and main features of learning and memory systems from a comprehensive molecular, neuroanatomical, neurophysiological, cognitive and behavioural approach*. Development. *Starting with molecular mechanisms of synaptic plasticity we describe the memory stages, implicit and explicit memory systems, working memory, remembering and forgetting. Each process is illustrated with examples of recent experimental and clinical research*. Conclusions. *Learning and memory are closely related brain processes which give rise to adaptive changes in behaviour. Implicit memory is a kind of unconscious and rigid memory for habits, which is based on brain regions processing perceptions and motor and emotional information, like the neocortex, the neostriatum, the cerebellum or the amygdala. Explicit or declarative memory is a conscious and flexible memory, hippocampus-dependent. Working memory is actually a system of executive cognition, based on interactions between the prefrontal cortex and other brain regions. The retrieval of complex memories consist of an active process of reconstruction of the past which incorporates new experiences of the subject who is remembering. The reactivation of memories can initiate genuine processes of reconsolidation and extinction. Forgetting could depend on alterations in the neural networks storing the information or, otherwise, on active processes which hinder consolidation or block the expression of the memories. [REV NEUROL 2005; 40: 289-97]*

Key words. *Amnesia. Executive cognition. Explicit memory. Extinction. Fear conditioning. Forgetting. Implicit memory. Learning. Memory consolidation. Reconsolidation. Remembering. Working memory.*

INTRODUCCIÓN

Junto a las fuerzas selectivas de la evolución, el aprendizaje y la memoria son el medio principal de adaptación de los seres vivos a las modificaciones inciertas de su medio ambiente. Llamamos aprendizaje al hecho de que la experiencia produce cambios en el sistema nervioso (SN) que pueden ser duraderos y se manifiestan en el comportamiento de los organismos. La memoria, un fenómeno generalmente inferido a partir de esos cambios, da a nuestras vidas un sentido de continuidad.

PLASTICIDAD SINÁPTICA Y DINÁMICA TEMPORAL DE LA MEMORIA

Cajal (1852-1934), que intuyó la función a partir de la forma, fue el primero en proponer la plasticidad en el número y fuerza de las conexiones neuronales como la base física del aprendizaje y el soporte de la memoria. En 1949, el psicobiólogo canadiense Donald Hebb propuso la plasticidad asociativa como el mecanismo por el que la coincidencia de actividad pre y postsináptica podría modificar las conexiones neurales en determinadas estructuras del cerebro. En 1966, en el laboratorio de Per Andersen, en Oslo, el noruego Terje Lomo observó por primera vez que breves trenes de estímulos incrementaban la eficacia de la transmisión en las sinapsis entre la vía perforante y las células granulares de la circunvolución dentada del hipocampo, en conejos anestesiados. Algo más tarde, en 1973 y en el mismo laboratorio, Lomo y el británico Timothy Bliss descubrieron que una estimulación de frecuencia moderadamente alta en la misma vía producía incrementos estables y duraderos de la respuesta postsináptica, lo que se denominó potenciación sináptica a largo plazo (PLP). Estudios posteriores *in vitro* confirmaron que se trataba de un fenómeno no sólo duradero, sino también de inducción rápida y con características asociativas y de especificidad de estímulos, lo que convertía a la PLP en un buen candidato a mecanismo celular del aprendizaje y la memoria.

Diferentes trabajos actuales sobre iniciación y mantenimiento de la plasticidad sináptica en el hipocampo muestran que tanto el aprendizaje como la PLP artificialmente inducida producen cambios morfológicos en las espinas dendríticas, que podrían constituir la base estructural de la memoria. Se ha demostrado que, en milisegundos, la activación de las sinapsis pertinentes da lugar a una liberación de glutamato que activa receptores AMPA (*alfa-amino-3-hidroxy-5-metil-4-isoxazole propionic acid*) y, en segundos, la despolarización postsináptica local consecuente libera a los canales de los receptores de coincidencia asociativa NMDA (N-metil-D-aspartato) de los iones Mg^{2+} que los bloquean, permitiendo entonces un gran influjo postsináptico de Ca^{2+} a través de los canales de esos receptores y de otros ligados a receptores de glutamato dependientes de voltaje. Ello, a su vez, origina la activación de cinasas que, modulando determinados sustratos, por un lado, inducen cambios en el citoesqueleto de la neurona en el plazo de minutos y, por otro, activan factores de trascripción de ARNm y síntesis de proteínas receptoras AMPA, las cuales migran hacia los lugares modificados y, en el plazo de horas, se insertan en la membrana y contribuyen a la estabilización de los cambios habidos en el citoesqueleto de la neurona postsináptica [1] (Fig. 1). En todo este proceso, llama especialmente la atención la celeridad (minutos) con la que el aprendizaje es capaz de producir cambios morfológicos en el SN.

Trabajos recientes muestran, asimismo, que en los cambios del citoesqueleto que acabamos de mencionar parecen desempeñar un papel crítico las Rho GTPasas, enzimas también implica-

Aceptado: 22.02.05.

Departamento de Psicobiología y de Metodología de las Ciencias de la Salud. Facultad de Psicología. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Ignacio Morgado. Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud. Facultad de Psicología. Universitat Autònoma de Barcelona. Campus Universitari, s/n. E-08193 Bellaterra (Barcelona). E-mail: ignacio.morgado@uab.es

© 2005, *REVISTA DE NEUROLOGÍA*

das en los cambios morfológicos de dendritas y axones durante el desarrollo embriológico del SN. Estas enzimas se sitúan en el centro de la compleja cascada molecular postsináptica que se desencadena durante la PLP. Pueden activarse o desactivarse por las diferentes señales moleculares que tienen su origen en la membrana postsináptica y, a su vez, mediante otras señales moleculares activadoras y desactivadoras, controlan la polimerización de la actina, proteína esta última implicada críticamente en los cambios estructurales del citoesqueleto. La actina, además de proporcionar un andamiaje para las sinapsis, presenta un equilibrio entre dos formas moleculares (F y G) que determinan el tamaño de las espinas dendríticas. En el hipocampo de la rata, las frecuencias altas de estimulación (tetánicas) derivan el equilibrio hacia la forma F, lo que alarga las dendritas e incrementa la zona de ligamiento postsináptico. Las bajas frecuencias de estimulación tienen el efecto contrario, derivando el equilibrio hacia la forma G y disminuyendo la longitud de las espinas, por lo que el mecanismo de plasticidad parece ser bidireccional [2]. En definitiva, para establecer el aprendizaje, el SN utiliza parte de los mismos mecanismos que conforman la estructura básica de las neuronas durante el desarrollo embrionario. La activación de los receptores NMDA promueve la dinámica de la actina y los consecuentes cambios morfológicos en el citoesqueleto que, estabilizados posteriormente por la inducción de nuevos receptores AMPA que se insertan en la membrana, mantienen la PLP y hacen posible la consolidación de la memoria [1].

La memoria a corto plazo o retención consciente de una información durante un tiempo breve se basa en cambios efímeros, eléctricos o moleculares, en las redes neurales implicadas. Pero, si como consecuencia de la repetición de la experiencia tales cambios persisten, pueden activar la maquinaria anteriormente descrita y dar lugar a síntesis de nuevas proteínas y cambios estructurales. Un diálogo, en definitiva, entre genes y sinapsis [3], denominado proceso de consolidación de la memoria. Su resultado es el establecimiento de una memoria a largo plazo basada en cambios estructurales persistentes, como las nuevas espinas dendríticas ya visualizadas [4]. Más aún, en un elegante trabajo con preparaciones de CA1 del hipocampo en las que se estimula una única espina dendrítica, recientemente se ha demostrado que la estimulación sináptica, mediante la activación de receptores NMDA y la cascada de eventos moleculares que conduce a la polimerización de la actina, puede agrandar las espinas pequeñas, que expresan pocos receptores AMPA y son lugares donde se obtiene PLP con relativa facilidad. Como, por el contrario, las espinas grandes expresan abundantes receptores AMPA –estabilizadores de los cambios en el citoesqueleto, según observamos anteriormente– y duran meses en la corteza cerebral del ratón *in vivo*, dichos autores han sugerido que las grandes espinas podrían representar trazas físicas de la memoria a largo plazo. Es decir, al estimularse por el aprendizaje, las espinas pequeñas, susceptibles de PLP, se agrandarían y perderían plasticidad, convirtiéndose en un soporte estructural y persistente de la memoria. Ello se apoya además por el hecho de que las espinas grandes son resistentes a la PLP, lo que resulta conveniente para preservar la información almacenada en ellas de ulterior potenciación debida a su relectura y la formación de nuevas memorias [5].

Complementariamente a este planteamiento, otros investigadores [6] creen en la posibilidad de que los mecanismos de codificación cerebral de la memoria, a semejanza de lo que ocurre en el sistema inmunitario, pudieran basarse, además de en cambios estructurales como los anteriormente indicados, en recombinación somática de ADN y en la presencia en las neuronas de nuevas proteínas codificadas por los genes modificados de ese modo por la experiencia; una hipótesis heurística que requiere de contraste experimental.

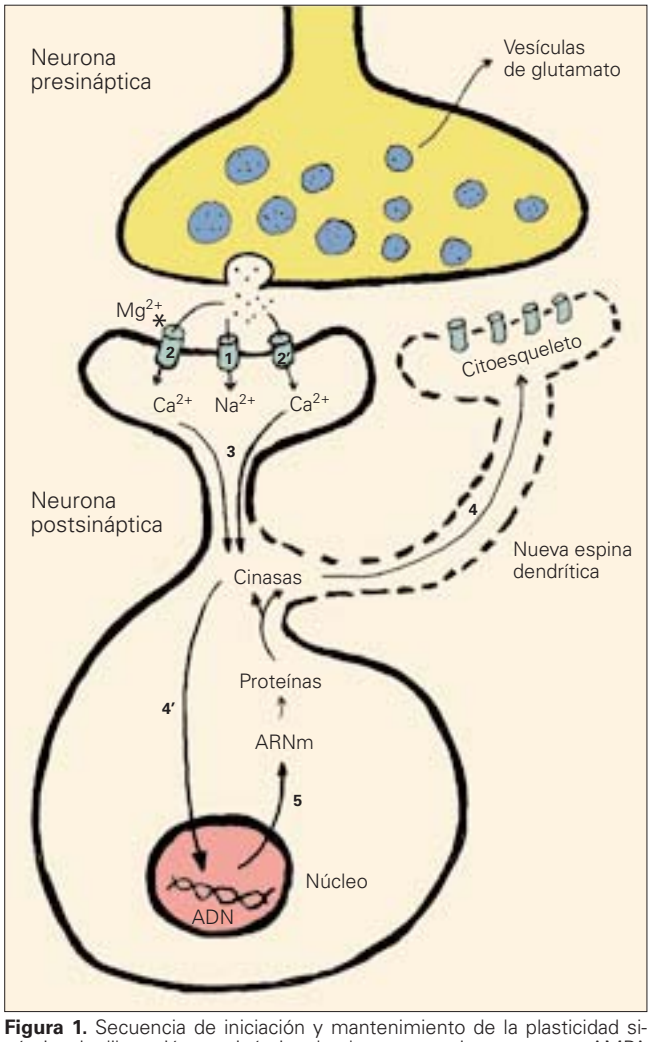

Figura 1. Secuencia de iniciación y mantenimiento de la plasticidad sináptica. La liberación presináptica de glutamato activa receptores AMPA (1) permitiendo la entrada de Na^{2+} en la neurona postsináptica, que se despolariza. Esta despolarización permite la entrada adicional de Ca^{2+} en la neurona, al eliminar el bloqueo por Mg^{2+} de los receptores NMDA activados por el glutamato (2) o al activar otros receptores de glutamato dependientes de voltaje (2'). La entrada masiva de Ca^{2+} en la neurona postsináptica activa proteína-cinasas (3) que, modulando determinados sustratos que regulan el citoesqueleto, inmediatamente inducen cambios morfológicos en la neurona, y generan nuevas regiones sinápticas (4). Al mismo tiempo, se regulan factores de trascripción en el núcleo de la neurona postsináptica (4'), con lo que se induce la síntesis de ARNm y nuevas proteínas (5), que son capturadas por las sinapsis activas, se insertan en sus membranas, y estabilizan los cambios habidos en el citoesqueleto (modificado de Lamprecht y LeDoux, 2004).

SISTEMAS DE MEMORIA

Atendiendo a sus características conductuales y a las estructuras cerebrales implicadas, se han establecido tres sistemas de memoria: la implícita (MI), la explícita (ME) y la de trabajo (MT). Aunque esta clasificación es de amplio consenso y ha demostrado buenas dotes de predicción, su consistencia se cuestiona a veces por los resultados experimentales, por lo que parece pru-

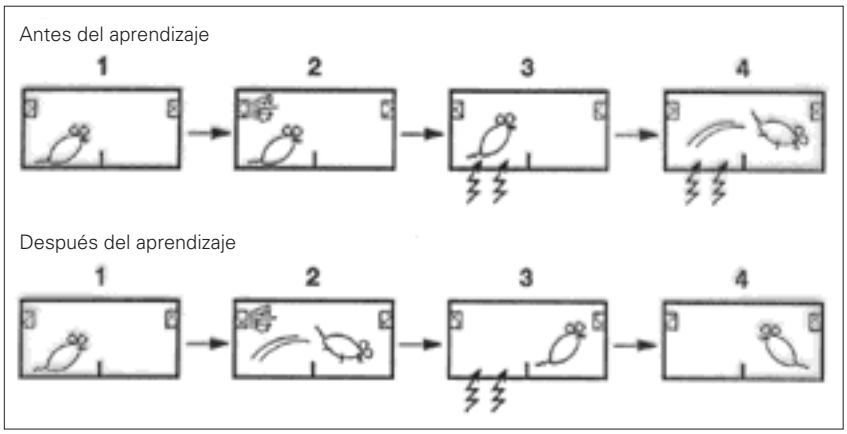

Figura 2. Aprendizaje de evitación activa. En este modo dual de aprendizaje y memoria implícita la rata aprende que un tono (estímulo condicionado) predice la inminente llegada de una descarga eléctrica moderada en sus patas (estímulo incondicionado); es decir, un condicionamiento clásico o pavloviano. Asimismo, la rata aprende que puede evitar esa descarga si al oír el tono salta inmediatamente al otro lado de la jaula, un condicionamiento instrumental, también llamado operante (dibujo del Laboratorio de Psicobiología, Universidad Autónoma de Barcelona).

dente considerarla provisional y suponer que el nuevo conocimiento dará lugar a otras categorías o denominaciones, más acordes con los nuevos hallazgos experimentales y clínicos.

Memoria implícita

La MI, también llamada procedimental, es la información que nos permite ejercer hábitos cognitivos y motores. Es la memoria de las cosas que solemos hacer. Su expresión es en gran medida automática, inconsciente y difícil de verbalizar. Se adquiere gradualmente y se perfecciona con la práctica. Suele ser una memoria fiel, rígida y duradera, derivada de tipos de aprendizaje básico y filogenéticamente antiguos, como la habituación y la sensibilización, el aprendizaje perceptivo y motor, o los condicionamientos clásico e instrumental (Fig. 2). Es altamente influenciable por predisposiciones biológicas, como las que permiten a determinados individuos aptitud para un determinado deporte, percepción del espacio o habilidades acústicas o lingüísticas. Su principal lugar de almacenamiento radica en estructuras subcorticales, como el neoestriado (caudado y putamen).

Un buen ejemplo, ampliamente estudiado en el laboratorio, es el miedo condicionado en ratas, una forma de condicionamiento clásico cuya adquisición y expresión es altamente dependiente de la amígdala. Trabajos recientes con animales normales y transgénicos muestran que la consolidación y la memoria a largo plazo de este tipo de condicionamiento requiere activación del factor CREB (del inglés, *cyclic AMP-response element-binding protein*) [7] y síntesis de proteínas [8] en la amígdala. Asimismo, se ha comprobado que, en la amígdala lateral el condicionamiento de miedo origina complejos moleculares que incluyen a la ya mencionada enzima Rho-GTPasa, localizada en las espinas dendríticas, y que el impedimento de la polimerización de la actina por inhibición específica de la enzima ROCK, asociada a la Rho-GTPasa, antes del entrenamiento, aunque permite el condicionamiento, impide su memoria a largo plazo; por ello, se ha sugerido que el miedo condicionado podría depender de la cadena de señales moleculares que regulan la polimerización de la actina en la amígdala lateral [1].

La polémica, no obstante, surge a la hora de determinar el lugar de almacenamiento permanente de la memoria para este tipo de condicionamiento. Frente a la posibilidad de que los cambios estructurales establecidos originalmente en la amígdala se transfiriesen posteriormente a otras áreas, como la corteza cerebral, un trabajo reciente [9] ha puesto de manifiesto que las ratas con lesiones NMDA en la amígdala basolateral pierden la mayor parte de la respuesta de miedo (inmovilización), no sólo para un condicionamiento reciente (24 horas), sino también para el que había tenido lugar 16 meses antes con estímulo condicionado (tono) y contexto diferentes (memoria remota). Tan largo tiempo, que abarca la mayor parte de la vida adulta de la rata, hace pensar que la amígdala basolateral podría desempeñar un papel en el almacenamiento permanente de este tipo de memoria. La investigación debe continuar, pero siempre teniendo en cuenta que la amígdala basolateral no es el único lugar en que se basa la memoria de miedo, ya que, como muestran otros trabajos [10], el establecimiento de condicionamientos afines, como la evitación inhibitoria o el condicionamiento de miedo al contexto, no requieren de una amígdala intacta y funcional, lo que nos indica la versatilidad que puede tener el cerebro de los mamíferos a la hora de establecer aprendizajes de esta naturaleza.

En humanos también se ha demostrado el importante papel de la amígdala en el procesamiento de la MI ligada a estímulos emocionales. Como aspecto relevante, se ha observado que un estímulo condicionado aversivo, consistente en una cara de aspecto desagradable, puede elicitar una respuesta de miedo incluso cuando su presentación es breve e inmediatamente enmascarada por otra cara neutral, de tal modo que el sujeto no llega a percibirlo conscientemente. Además, los estímulos aversivos condicionados conscientemente percibidos parecen activar la amígdala izquierda, mientras que los percibidos inconscientemente activan la amígdala derecha [11]. Datos experimentales más recientes sobre percepción de estímulos subliminales y supraliminales y elicitación de respuestas psicogalvánicas en humanos, indican que la amígdala izquierda podría implicarse en decodificar la relevancia de estímulos específicos, mientras que la derecha podría funcionar produciendo un nivel de activación autonómica general ante cualquier estimulo llamativo [12].

Un lugar diferente para el establecimiento del condicionamiento clásico es el cerebelo. En la tradición de los experimentos clásicos de Richard Thompson sobre el condicionamiento de la membrana nictitante en el conejo [13], un trabajo electrofisiológico reciente de investigadores andaluces ha puesto de manifiesto que el núcleo interpositus posterior del cerebelo del gato contribuye tanto al incremento del reflejo palpebral ordinario como a su condicionamiento clásico [14].

Memoria explícita

La ME es el almacenamiento cerebral de hechos (memoria semántica) y eventos (memoria episódica). Se expresa conscientemente y es fácil de declarar verbalmente o por escrito, lo que le ha valido también, en humanos, el nombre de memoria declarativa. A diferencia de la MI, este tipo de memoria puede adquirirse en uno o pocos ensayos y tiene como destacada particularidad poder expresarse en situaciones y modos diferentes a los del aprendizaje original; es decir, es una memoria de expresión

flexible, promiscua y cambiante. Su adquisición se relaciona con el sistema hipocampal y otras estructuras del lóbulo temporal medial del cerebro, pero su almacenamiento definitivo parece radicar en diferentes áreas de la corteza cerebral.

La ME resulta del aprendizaje relacional, una forma de aprendizaje complejo y filogenéticamente nueva, que consiste en analizar, comparar y contrastar diferentes tipos de información. Un buen ejemplo es el aprendizaje que nos permite orientarnos en el espacio circundante. En un ya clásico trabajo de Maguire et al [15], neuroimágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) muestran una clara y específica activación del hipocampo derecho cuando el sujeto recorre las calles de una ciudad en un juego de realidad virtual, lo cual indica la participación de esta estructura en el aprendizaje relacional. Una participación harto confirmada, especialmente en el conocido caso del paciente epiléptico HM, cuya extirpación bilateral del hipocampo en 1953 le produjo una grave amnesia retrógrada, específica para aprendizajes relacionales, que dejó intactos los de naturaleza implícita. Como demuestra el déficit de este paciente, que puede leer todos los días el mismo periódico como si fuese nuevo, el hipocampo parece especialmente relacionado con la consolidación de la ME, es decir, con su transferencia desde la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo.

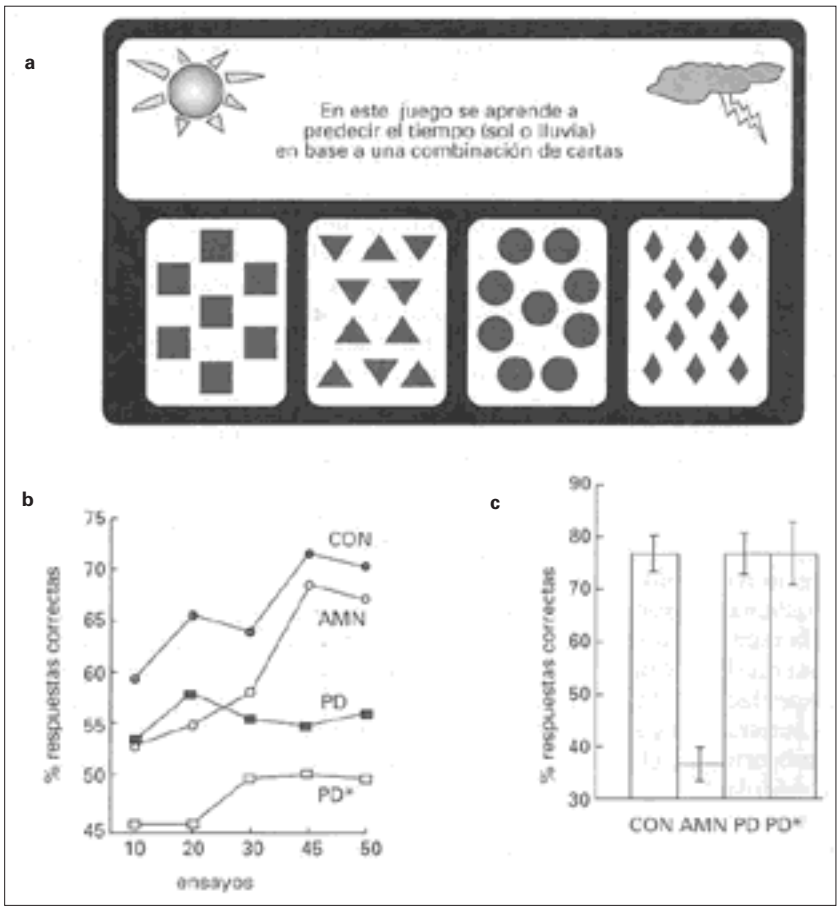

Figura 3. Aprendizaje de clasificación probabilística en humanos. a) Pantalla del ordenador al inicio de la tarea; b) Ejecución de la tarea por los sujetos (CON = grupo control, n = 15; AMN= pacientes amnésicos, n = 12; PD = pacientes con Parkinson, n = 20; PD* = pacientes con Parkinson muy grave). Se observa un aprendizaje progresivo en los sujetos control y en los amnésicos, mientras que los pacientes con Parkinson no parecen capaces de aprender la tarea. Por el contrario, en un cuestionario posterior de memoria explícita sobre los detalles de la tarea previa realizada (cartas, iconos, procedimiento empleado, etc.), los amnésicos son los que apenas recordaron, mientras que los enfermos de Parkinson presentaron tan buena memoria como los normales (modificado de Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR, 1996).

Pero, aunque dado su carácter consciente la ME o declarativa parece más susceptible de estudiarse en humanos, su presencia en animales es también evidente. En elegantes trabajos de aprendizaje con estímulos olfatorios, que retan a quienes al hablar de cognición piensan exclusivamente en primates superiores, Howard Eichenbaum et al han mostrado la capacidad de las ratas normales para realizar simetrías e inferencias transitivas mentales. Por ejemplo, si aprenden que el olor A va con el B, pueden inferir que el B va con A, y si aprenden que A va con B y B va con C, pueden inferir que A va con C. Sin embargo, estas formas de aprendizaje relacional no parecen posible en los animales con lesiones hipocampales, que, aunque adquieren las premisas, pierden la capacidad de realizar juicios inferenciales basados en lo anteriormente aprendido [16]. Recientemente, Eichenbaum y Ergorul han mostrado también [17] que el hipocampo es una estructura crítica para que las ratas puedan relacionar e integrar información de memoria sobre 'qué', 'dónde' y 'cuándo' tuvo lugar un evento, lo cual es una característica relevante de la ME.

Además, las lesiones del hipocampo también interfieren con el aprendizaje espacial alocéntrico, basado en señales del entorno, como el test de natación de Morris, mientras que este mismo tipo de aprendizaje resulta especialmente facilitado en ratones transgénicos que sobreexpresan una subunidad (R2B) del receptor NMDA y producen potenciales excitatorios postsinápticos más duraderos que los normales en el hipocampo y otras regiones del encéfalo [18]. Más aún, en preparaciones histológicas del hipocampo de esos mismos ratones fue posible obtener una PLP mayor que la normal, todo lo cual pone de manifiesto la relevancia de la plasticidad hipocampal en el aprendizaje relacional y la ME. Y no parece menos relevante que el equipo de la española Carmen Sandi en la UNED haya conseguido inducir una memoria duradera de tareas hipocampodependientes, como el condicionamiento alocéntrico en el test de Morris y el miedo contextual en ratas, mediante la administración intracerebroventricular postentrenamiento de una molécula sintética de adhesión celular (NCAM), que en cultivos hipocampales se ha mostrado capaz de activar el factor de crecimiento de los fibroblastos y promover sinaptogénesis [19]. Quien sabe si con ello han abierto una nueva e interesante vía para el hallazgo de la deseada 'píldora de la memoria'.

Menos éxito han tenido quienes han intentado relacionar la neurogénesis adulta con aprendizajes de similar naturaleza. Aunque Shors et al [20,21] han puesto de manifiesto que una reducción sustancial del número de neuronas de nueva generación en la rata adulta impide el condicionamiento palpebral de traza (hipocampodependiente), pero no el de demora (hipocampoindependiente), esto mismo no parece ocurrir con otros tipos de tarea también hipocampodependientes, como el test de Morris o

el condicionamiento contextual de miedo. En general, la mayoría de las nuevas neuronas generadas en el hipocampo adulto (unas 5.000 al día) mueren en unas semanas y el condicionamiento de traza, aunque no afecta a la proliferación, aumenta significativamente el número de células que sobreviven incluso dos meses más tarde. El aprendizaje espacial, como el test de Morris, también aumenta la supervivencia de las nuevas neuronas, pero éstas no parecen necesarias para su adquisición. En definitiva, aunque las nuevas neuronas generadas en el hipocampo del animal adulto resultan específicamente afectadas por el aprendizaje de traza, todavía no sabemos cuál es la función de esas neuronas en el proceso de aprendizaje.

En la clínica humana, la diferencia entre MI y ME se puso de manifiesto en un elegante trabajo [22] (Fig. 3), en el que pacientes amnésicos y con la enfermedad de Parkinson respondieron diferencialmente a un test de clasificación probabilística. Se trataba de aprender a predecir tiempo soleado o lluvioso sobre la base de una determinada combinación de las cartas que aparecían en la pantalla de un ordenador, pero las combinaciones que predecían cada tipo de tiempo no lo hacían siempre, sino sólo en un porcentaje de ocasiones; por ello, el aprendizaje no podía tener lugar en un solo ensayo sino en muchos, algo característico de la MI. Los pacientes amnésicos aprendían normalmente, pero no recordaban nada de los episodios de entrenamiento. En contraste, los pacientes de Parkinson no aprendían la clasificación probabilística, pero tenían intacta su memoria para los detalles de las situaciones de entrenamiento. Esta doble disociación muestra que el hipocampo y las regiones del lóbulo temporal medial generalmente dañadas en los enfermos amnésicos y las regiones del neoestriado afectadas en el Parkinson, se relacionan con sistemas de aprendizaje y memoria paralelos pero diferentes, es decir, con la ME e MI, respectivamente.

Esa relación podría ser más estrecha de lo que actualmente imaginamos. Una investigación clínica reciente con resonancia magnética funcional (RMf) y aprendizaje verbal muestra que la gravedad de la patología en el hipocampo izquierdo puede predecir la memoria de los individuos, lo mismo para estímulos neutrales que emocionales, mientras que la patología en la amígdala la predice sólo para los emocionales. La dependencia recíproca entre ambas estructuras se ha confirmado por el hecho de que la actividad evocada en cada una de ellas durante el recuerdo de estímulos emocionales correlacionó con el grado de patología en la otra [23]. La amígdala y el hipocampo, exponentes neuroanatómicos primarios, respectivamente, de la MI y ME, trabajan pues interactivamente. La modulación emocional de la memoria declarativa podría tener lugar mediante la interacción entre la amígdala basolateral, activada por la respuesta neuroendocrina desencadenada por los estímulos emocionales, y el hipocampo [10].

Cognición ejecutiva (CE)

La llamada memoria de trabajo (MT) consiste en la representación consciente y manipulación temporal de la información necesaria para realizar operaciones cognitivas complejas, como el aprendizaje, la comprensión del lenguaje o el razonamiento. Su relevancia se acrecienta por su contribución a la memoria a largo plazo y por su relación con la inteligencia fluida, es decir, con la capacidad de razonamiento general y de resolución de problemas. Según análisis recientes, podría contribuir entre 1/3 y el 50% de la varianza en el factor *g*, el coeficiente de inteligencia de Spearman [24,25].

La MT se ha estudiado preferentemente en tareas de respuesta demorada, donde el sujeto tiene que memorizar temporalmente la información que le permitirá responder más tarde adecuadamente. En un experimento clásico de Fuster y Alexander [59] con electrodos crónicamente implantados en el cerebro de monos, se observó una actividad neural persistente en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) durante el intervalo de retención en ese tipo de tarea. Se postuló entonces que esa actividad reflejaba representaciones de memoria y que la corteza prefrontal podría ser la sede de la MT, es decir, un lugar para mantener *on line* durante cortos períodos de tiempo representaciones de estímulos ausentes [26]. Sin embargo, ese planteamiento se cuestiona actualmente por los resultados de otros experimentos con humanos y neuroimágenes funcionales, que muestran una actividad similar en las cortezas premotora y parietal durante el período de retención en diferentes tipos de tarea. Más aún, en uno de tales experimentos, la máxima activación de la DLPFC tuvo lugar, no durante el período de retención o mantenimiento de la información, sino inmediatamente después, cuando el sujeto intentaba seleccionar la respuesta correcta en función de la información que había estado memorizando [27].

Siendo así, la actividad observada en la DLPFC durante los períodos de retención podría ser más bien reflejo de procesos de selección de respuestas o de preparaciones motoras, es decir, de un uso prospectivo de la información necesaria para actuar [28]. Ello podría significar que la corteza prefrontal, más que almacenar representaciones de eventos pasados o futuros, podría funcionar como una fuente extranemónica de control de ida y vuelta sobre las regiones corticales posteriores, que sí que almacenan representaciones diversas [29]. Es decir, que la corteza prefrontal es parte de una red neural que implica a otras regiones corticales (temporal, parietal, premotora, límbica), para representar estímulos ausentes y guiar de ese modo el comportamiento [30]. Además, otros trabajos recientes en roedores [31] muestran minuciosas especializaciones funcionales de las diferentes áreas de la corteza prefrontal, con inclusión de memoria motora, selección de respuestas y procesamiento temporal de información (área dorsomedial), atención y flexibilidad conductual (región ventral) y asociaciones estímulo-recompensa (región orbitofrontal), entre otras.

Tratando de integrar las diferentes propuestas, no parece descabellado pensar que el proceso ejecutivo que llamamos MT se base en el mismo sistema de memoria consciente a corto plazo que el cerebro utiliza en primera instancia para formar memorias consolidadas, es decir, memorias a largo plazo. La memoria ordinaria a corto plazo, implicando diferentes regiones cerebrales y representaciones tanto de información presente como ausente, podría ser entonces la base tanto de la MT como de la memoria a largo plazo. En definitiva, la MT, más que una simple memoria, parece consistir en un sistema general de control cognitivo y de procesamiento ejecutivo que guía el comportamiento y que implica interacciones entre los diversos procesos mentales (atención, percepción, motivación, emociones y memoria). Quizá no está lejos el día en que su nombre se sustituya por otro más acorde a su verdadera naturaleza. Mi propuesta es 'sistema de cognición ejecutiva' (SCE) o, simplemente, 'cognición ejecutiva' (CE).

Sea como fuere, se ha observado que la actividad en las regiones corticales prefrontales y parietales se incrementa con el entrenamiento (5 semanas) en tareas de MT en humanos [32], lo que sugiere que la capacidad para este tipo de memoria, y quizá el porcentaje de inteligencia general que de ella depende, podría mejorarse con su práctica. La promoción de la actividad dopaminérgica, cuya magnitud en la corteza prefrontal medial

puede servir para predecir con precisión la ejecución de los sujetos en este tipo de tareas [33,34], podría implicarse en tal plasticidad. Otros neurotransmisores, como la acetilcolina [35] y el glutamato [36] también podrían contribuir, aunque parece que en menor grado.

RECUERDO Y OLVIDO

El recuerdo puede ser rápido y automático en el caso de las respuestas reflejas condicionadas e incondicionadas. Un nombre propio puede elicitar instantáneamente el rostro o alguna característica de la persona nombrada, pero en muchas situaciones el recuerdo es una reconstrucción del pasado que se basa no sólo en la información originalmente adquirida, sino también en los nuevos conocimientos, motivaciones, sentimientos y experiencias de toda índole del sujeto que recuerda. Es por tanto un proceso activo cuyo resultado puede no ser idéntico a la experiencia original. Se ha observado [37] que las regiones sensoriales específicas de la corteza cerebral activadas durante una percepción se reactivan diferencialmente durante el recuerdo de la misma información, y que las regiones de la corteza visual que responden preferentemente a la percepción de diferentes tipos de objetos muestran una activación similar cuando el sujeto trata de imaginar esos mismos objetos. En esos estudios se han obtenido también neuroimágenes y registros de potenciales evocados que muestran una activación específica de las regiones parietal y frontal del cerebro durante el recuerdo exitoso, indicando posiblemente que la información no es nueva. Es decir, que cuando recordamos, se activa un mecanismo cerebral que nos permite percibir las representaciones neurales como memorias y no como percepciones actuales. Combinando los resultados obtenidos en estudios de neuroimágenes, neuropsicología y fisiología, los investigadores llegan a la conclusión de que la reconstrucción del pasado podría basarse en una interacción entre distintas regiones neocorticales y del lóbulo temporal medial del cerebro, controlada por regiones específicas y disociables de la corteza frontal.

Un tipo particular de recuerdo es la memoria de reconocimiento, basada en dos procesos cognitivos independientes: el recuerdo consciente de una experiencia específica y un sentido añadido de familiaridad derivado de la exposición previa a estímulos particulares. En consonancia con lo anteriormente explicado, la recolección verídica de la experiencia parece implicar la reactivación de los procesos o representaciones presentes durante la codificación original [38]. El hipocampo podría ser una estructura críticamente involucrada en esa reactivación, tal como indican los resultados de recientes experimentos que han puesto de manifiesto la existencia en ratas de un proceso dual similar de memoria de reconocimiento [39].

Los mecanismos moleculares del recuerdo se han estudiado también en roedores. Un estudio con ratones transgénicos ha mostrado la necesidad de receptores NMDA en la región CA3 del hipocampo para que los animales sean capaces de recordar un aprendizaje espacial en el test de Morris cuando el estímulo que activa la memoria consiste únicamente en una fracción del original [40]. En ratas se ha observado también que el recuerdo del aprendizaje de evitación de un ensayo requiere receptores de glutamato y proteincinasas en el hipocampo y las cortezas entorrinal, parietal posterior y cingulada anterior [41], y que el recuerdo de memorias remotas de miedo puede implicar activación metabólica en la corteza cingulada anterior y otras áreas cerebrales [42].

Reconsolidación

Los estímulos que elicitan el recuerdo podrían tener efectos diferentes según su duración. Los breves tienden a iniciar un proceso hipotético conocido como 'reconsolidación de la memoria', que consiste en que cuando una memoria ya consolidada se reactiva, se vuelve nuevamente lábil y capaz de alterarse o recomponerse si en ese momento se introduce nueva información o algún tratamiento específico. Este fenómeno es especialmente interesante en clínica porque, al igual que el proceso de extinción que veremos más adelante, ofrece la posibilidad de tratar las memorias indeseables características del estrés postraumático. Ya en 1968, se había observado [43] que el choque electroconvulsivo era capaz de producir amnesia retrógrada de una memoria consolidada si se administraba en el momento en que se inducía su recuerdo. Recientemente, otros investigadores han observado un efecto similar cuando administraron en la amígdala de ratas anisomicina, un inhibidor de la síntesis de proteínas, inmediatamente después, pero no 6 horas más tarde, de reactivar una memoria de miedo consolidada durante 14 días [44]. Parece entonces que las memorias de miedo consolidadas se vuelven frágiles al reactivarse y requieren nueva síntesis de proteínas para volver a consolidarse. Igualmente se ha observado en ratas que tanto las memorias nuevas como las reactivadas requieren la inducción del factor de trascripción CREB para estabilizarse [7]. La reconsolidación, en cualquier caso, parece depender de la fuerza y antigüedad de la memoria original, ya que las recientes y débiles son más fácilmente reconsolidables que las antiguas y fuertes [45].

Sin embargo, investigaciones recientes cuestionan el proceso mismo de la reconsolidación al no observar labilidad tras la reactivación de la memoria [46,47] o comprobar que los efectos de la inhibición proteica tras la reactivación son sólo temporales [48]. Más aún, otros [49] no observaron amnesia retrógrada al aplicar choque electroconvulsivo en humanos tras la reactivación de memorias remotas o recientes. Entre los críticos más consistentes del proceso, Izquierdo y Cammarota [50] sostienen la necesidad de poner de manifiesto un sustrato bioquímico que afecte selectivamente a la reconsolidación sin afectar a la consolidación del aprendizaje original, lo que evitaría confundir la reconsolidación con aprendizaje nuevo adicional. En esa línea de investigación, como ya observamos, tanto la consolidación como la reconsolidación pueden requerir trascripción genética y síntesis de proteínas; pero aún así, parece que son procesos orquestados por mecanismos distintos, aunque solapados, de señalización intracelular. Se ha observado [51] que la consolidación del miedo contextual involucra al factor neurotrófico cerebral (BDNF), pero no al factor de trascripción Zif268, en el hipocampo de ratas. La reconsolidación, por su parte, requiere lo contrario, Zif268 pero no BDNF. Los autores de este trabajo creen que esta doble disociación indica que al recordar no se forma una nueva traza de la memoria, como proponen los teóricos de la reconsolidación, sino que se activa un proceso celular distinto que podría servir para mantener la memoria que ya existía.

Extinción

Cuando los estímulos recordatorios son de cierta duración puede iniciarse un proceso de extinción de la respuesta aprendida. Por ejemplo, la respuesta de miedo condicionado de una rata (generalmente inmovilidad) desaparece progresivamente, se extingue, cuando el estímulo condicionado (EC, p. ej., luz o sonido) no se sigue ya nunca del estímulo incondicionado (EI, p. ej.,

choque eléctrico en las patas). Iván Izquierdo et al han prestado especial atención al estudio de la extinción de respuestas condicionadas en roedores. Los resultados de sus diversos trabajos indican que la sola presentación del EC resulta en un nuevo aprendizaje, es decir, el EC deja de predecir al EI. Este nuevo aprendizaje requiere expresión genética y síntesis de nuevas proteínas. La extinción puede completarse hasta tal punto que no ocurran nunca recuperaciones espontáneas de la respuesta condicionada, que para volver a producirse esta última requiera nueva expresión genética y síntesis de proteínas y que su recuerdo no pueda mejorarse por sustancias que ordinariamente lo facilitan [52].

El sustrato bioquímico de la extinción no coincide con el del recuerdo, pues recordar no requiere síntesis de ARNm ni proteínas, mientras que la extinción requiere ambos. En el caso del miedo condicionado al contexto, aunque la extinción parece iniciada por dos vías hipocampales implicadas en el recuerdo (las vías de las proteincinasas dependiente de AMPc y mitogenoactivada), también se activan al mismo tiempo otros mecanismos que no se necesitan para aquel (receptores NMDA y la vía de la proteincinasa II dependiente de Ca/Calmodulina). Por tanto, los mecanismos moleculares de la adquisición y/o la consolidación de la memoria para la extinción son similares a los de la adquisición y/o consolidación del miedo condicionado contextual original [53]. Se trata pues de un nuevo aprendizaje y la formación de una nueva memoria que, sin borrar la traza original, inhibe su expresión. Corroborando esta hipótesis sobre la naturaleza de la extinción, en un experimento con ratas [54] se observó que la activación de nuevas memorias de extinción, posiblemente almacenadas en la corteza prefrontal, inhibió viejas memorias de miedo que, tal como vimos anteriormente, podrían residir en estructuras subcorticales, como la amígdala. Es decir, la corteza prefrontal podría controlar las respuestas a estímulos previamente condicionados inhibiendo la amígdala lateral [55], un mecanismo que parece conservarse en humanos, donde neuroimágenes funcionales han mostrado que regiones particulares de la corteza orbitofrontal y la amígdala median la formación de la asociación EC-NoEI que se opone a la expresión del condicionamiento original [56]. Las dificultades de control emocional que presentan los individuos con lesiones prefrontales podrían deberse a la posible anulación de este mecanismo. Sin duda, el conocimiento de los mecanismos neurales de la extinción puede también constituir la base de terapias específicas para evitar los recuerdos indeseables en las personas que han sufrido experiencias traumáticas, como accidentes o violaciones.

Olvido

¿Qué es el olvido, un proceso pasivo de pérdida de la memoria o un proceso activo que inhibe su expresión? Para Vianna et al [52], una pérdida real de la memoria podría deberse a la falta de uso de las sinapsis involucradas o a la pérdida física de esas sinapsis o las neuronas que las sustentan. Sin embargo, suele ocurrir que las memorias aparentemente perdidas vuelven a ser accesibles cuando cambia el contexto externo o interno del sujeto. Con frecuencia, la expresión de la memoria depende de la presencia o la representación cognitiva total o parcial de las condiciones en que tuvo lugar el aprendizaje original. Es evidente que la incapacidad de recordar no necesariamente significa que el sustrato físico de la memoria se ha deteriorado o ya no existe. Trabajos recientes con neuroimágenes funcionales en humanos muestran que el olvido, en lugar de ser un proceso degenerativo neural o un desaprendizaje, puede consistir en un proceso inhibitorio que impide el recuerdo. Así, se ha puesto de manifiesto [57] que cuando un sujeto está tratando de impedir mentalmente un recuerdo, aumenta la actividad neural en su DLPFC y se reduce en el hipocampo, al tiempo que consigue evitar ese recuerdo. Es decir, el sistema de CE parece impedir el recuerdo inactivando transitoria y funcionalmente estructuras del lóbulo temporal medial del cerebro que podrían implicarse en la reactivación de las memorias. Los autores de este trabajo no han evitado la tentación de relacionar ese proceso con las conocidas hipótesis freudianas acerca de la represión mental.

Por último, resulta plausible creer que la extraordinaria capacidad asociativa del cerebro humano debe someterse a un proceso de autocontrol que impida permanentemente que nuestra mente se sature de información irrelevante. La clave parece radicar en las proteinfosfatasas, enzimas que podrían actuar como un freno permanente en la cadena de señalización molecular que regula la formación de las memorias en el seno de las neuronas. Genoux et al [58] han observado conductas sorprendentes en ratones transgénicos. Cuando estos animales se entrenaban para localizar la plataforma sumergida en el test de Morris con inhibición de la proteinfosfatasa 1 (PP1), aunque el aprendizaje se aceleraba, la memoria para el mismo declinaba con normalidad en las semanas siguientes, es decir, el proceso de olvido era normal. Sin embargo, cuando la PP1 se inhibía sólo postentrenamiento, los animales mostraban una memoria robusta para lo aprendido incluso un mes más tarde. Es decir, en condiciones normales la PP1 parece actuar especialmente como un freno al proceso de consolidación de la memoria que se inicia con el entrenamiento, por lo que parece más implicada en un proceso natural de olvido que en impedir la codificación de la información durante el entrenamiento. ¿Cómo podría hacerlo? Genoux et al [58] piensan que el mecanismo consiste en inactivar por desfosforilación a las proteínas relacionadas con la formación de la memoria. Así, la PP1 desfosforila al factor de trascripción CREB, que entonces se vuelve inactivo y deja de promover los cambios que consolidan las transformaciones estructurales del citoesqueleto en las sinapsis plásticas involucradas en el aprendizaje. Si se confirma este mecanismo, puede resultar de extraordinaria relevancia para la modulación de la memoria en situaciones tanto normales como patológicas.

Aprendizaje y memoria son pues procesos cerebrales complejos, implicados además en la mayor parte de la actividad cognitiva. Como hemos visto a lo largo de este trabajo, las propiedades funcionales de las memorias formadas dependen de las estructuras y mecanismos cerebrales implicados en su adquisición. Ello, a su vez, depende de la estrategia cognitiva que guía el comportamiento y ésta, de las instrucciones que damos a los demás o a nosotros mismos a la hora de aprender. Son muchas las lecciones que de ello pueden extraerse tanto en el campo clínico como en el educativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lamprecht R, LeDoux J. Structural platicity and memory. Nat Rev Neurosci 2004; 5: 45-54.
2. Okamoto K, Nagai T, Miyawaki A, Hayashi Y. Rapid and persistent modulation of actin dynamics regulates postsynaptic reorganization underlying bidirectional plasticity. Nat Neurosci 2004; 7: 1104-12.
3. Kandel E. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 2001; 294: 1030-8.
4. Engert F, Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. Nature 1999; 399*:* 66-70.
5. Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GCR, Kasai H. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. Nature 2004; 429, 761-6.
6. Peña S, Colón M, Arshavsky Y. Genomic theory of declarative memory. In Parisi V, De Fonzo V, Aluffi-Pertini F, eds. Dynamical Genetics. Kerala (India): Research Signpost; 2004. p. 345-64.
7. Kida S, Josselyn SA, de Ortiz SP, Kogan JH, Chevere I, Masushige S, et al. CREB required for the stability of new and reactivated fear memories. Nat Neurosci 2002; 5: 348-55.
8. Maren S, Ferrario CR, Corcoran KA, Desmond TJ. Protein synthesis in the amygdala, but not the auditory thalamus, is required for consolidation of Pavlovian fear conditioning in rats. Eur J Neurosci 2003; 18: 3080-8.
9. Gale GD, Anagnostaras SG, Godsil BP, Mitchell S, Nozawa T, Sage JR, et al. Role of the basolateral amygdala in the storage of fear memories across the adult lifetime of rats. J Neurosci 2004; 24: 3810-5.
10. McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. Annu Rev Neurosci 2004; 27: 1-28.
11. Morris JS, Ohman A, Dolan RJ. Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. Nature 1998; 393: 417-8.
12. Gläscher J, Adolphs R. Processing of the arousal subliminal and supraliminal emotional stimuli by the human amygdala. J Neurosci 2003; 23: 10274-82.
13. Thompson RF. Neural mechanisms of classical conditioning in mammals. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1990; 329: 161-70.
14. Jiménez-Díaz L, Navarro-López J de D, Gruart A, Delgado-García JM. Role of cerebellar interpositus nucleus in the genesis and control of reflex and conditioned eyelid responses. J Neurosci 2004; 24: 9138-45.
15. Maguire EA, Burges N, Donnett JG, Frackowiak RSJ, Frith CD, O'Keefe J. Kowing where and getting there: a human navigation network. Science 1998; 280: 921-4.
16. Eichenbaum H. A cortical-hipocampal system for declarative memory. Nature Rev Neurosci 2000; 1: 41-50.
17. Ergorul C, Eichenbaum H. The hippocampus and memory for 'what', 'where', and 'when'. Learn Mem 2004; 11: 397-405.
18. Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, et al. Genetic enhancement of learning and memory in mice. Nature 1999; 401: 63-9.
19. Cambon K, Hansen SM, Venero C, Herrero AI, Skibo G, Berezin V, et al. A synthetic neural cell adhesion molecule mimetic peptide promotes synaptogenesis, enhances presynaptic function, and facilitates memory consolidation. J Neurosci 2004; 24: 4197-204.
20. Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. Nature 2001; 410: 372-6.
21. Shors TJ. Memory traces of trace memories: neurogenesis, synaptogenesis and awareness. Trends Neurosci 2004; 27: 250-6.
22. Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR. A neostriatal habit learning system in humans. Science 1996; 273: 1399-402.
23. Richardson MP, Strange BA, Dolan RJ. Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. Nat Neurosci 2004; 7: 278-85.
24. Conway AR, Kane MJ, Engle RW.Working memory capacity and its relation to general intelligence. Trends Cogn Sci 2003; 7: 547-52.
25. Gray JR, Thompson PM. Neurobiology of intelligence: science and ethics. Nat Rev Neurosci 2004; 5: 471-82.
26. Golman-Rakic PS. In Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L, eds. The prefrontal cortex: executive and cognitive functions. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 87-102.
27. Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RS, Passingham RE. The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? Science 2000; 288: 1656-60.
28. Passinghan D, Sakai K. The prefrontal cortex and working memory: physiology and brain imaging. Curr Opin Neurobiol 2004; 14: 163-8.
29. Curtis CE, D'Esposito M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. Trends Cogn Sci 2003; 7: 415-23.
30. Wood JN, Grafman J. Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. Nat Rev Neurosci. 2003; 4: 139-47.
31. Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. Neurosci Biobehav Rev 2004; 28: 771-84.
32. Olesen PJ, Westerberg H, Klingberg T. Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. Nat Neurosci 2004; 7: 75-9.
33. Phillips AG, Ahn S, Floresco SB. Magnitude of dopamine release in medial prefrontal cortex predits accuracy of memory on a delayed response task. J Neurosci 2004, 24: 547-53.
34. Mizoguchi K, Ishige A, Takeda S, Aburada M, Tabira T. Endogenous glucocorticoids are essential for maintaining prefrontal cortical cognitive function. J Neurosci 2004; 24: 5492-9.
35. Furey ML, Pietrini P, Haxby JV. Cholinergic enhancement and increased selectivity of perceptual processing during working memory. Science 2000; 290: 2315-9.
36. Romanides AJ, Duffy P, Kalivas PW. Glutamatergic and dopaminergic afferents to the prefrontal cortex regulate spatial working memory in rats. Neuroscience 1999; 92: 97-106.
37. Buckner RL, Wheeler ME. The cognitive neuroscience of remembering. Nat Rev Neurosci 2001; 2: 624-34.
38. Kahn I, Davachi L, Wagner AD. Functional-Neuroanatomic Correlates of Recollection: Implications for models of recognition memory. J Neurosci 2004; 24: 4172-80.
39. Fortin NJ, Wright SP, Eichenbaum H. Recollection-like memory retrieval in rats is dependent on the hippocampus. Nature 2004; 431: 188-91.
40. Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood RA, Watanabe M, Yeckel MF, Sun LD, et al. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. Science 2002; 297: 211-8.
41. Barros DM, Izquierdo LA, Medina JH, Izquierdo I. Pharmacological findings contribute to the understanding of the main physiological mechanisms of memory retrieval. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2003; 2: 81-94.
42. Frankland PW, Bontempi B, Talton LE, Kaczmarek L, Silva AJ. The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. Science 2004; 304: 829-30.
43. Misanin JR, Miller RR, Lewis DJ. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. Science 1968; 160: 554-5.
44. Nader K, Schafe GE, LeDoux JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. Nature 2000; 406: 722-6.
45. Suzuki A, Josselyn SA, Frankland PW, Masushige S, Silva AJ, Kida S. Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. J Neurosci 2004; 24: 4787-95.
46. Biedenkapp JC, Rudy JW. Context memories and reactivation: constraints on the reconsolidation hypothesis. Behav Neurosci 2004; 118: 956-64.
47. Cammarota M, Bevilaqua LR, Medina JH. Retrieval does not induce reconsolidation of inhibitory avoidance memory. Learn Mem 2004; 11: 572-8.
48. Lattal KM, Honarvar S, Abel T. Effects of post-session injections of anisomycin on the extinction of a spatial preference and on the acquisition of a spatial reversal preference. Behav Brain Res 2004; 153: 327-39.
49. Squire LR, Slater PC, Chace PM. Reactivation of recent or remote memory before electroconvulsive therapy does not produce retrograde amnesia. Behav Biol 1976; 18: 335-43.
50. Izquierdo I, Cammarota M. Neuroscience. Zif and the survival of memory. Science 2004; 304: 829-30.
51. Lee JL, Everitt BJ, Thomas KL. Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. Science 2004; 304: 829-30.
52. Vianna MR, Igaz LM, Coitinho AS, Medina JH, Izquierdo I. Memory extinction requires gene expression in rat hippocampus. Neurobiol Learn Mem 2003; 79: 199-203.
53. Szapiro G, Vianna MR, McGaugh JL, Medina JH, Izquierdo I. The role of NMDA glutamate receptors, PKA, MAPK, and CAMKII in the hippocampus in extinction of conditioned fear. Hippocampus 2003; 13: 53-8.
54. Milad MR, Quirk GJ. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. Nature 2002; 420: 70-4.
55. Rosenkranz JA, Moore H, Grace AA. The prefrontal cortex regulates lateral amygdala neuronal plasticity and responses to previously conditioned stimuli. J Neurosci 2003; 23: 11054-64.
56. Gottfried JA, Dolan RJ. Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. Nat Neurosci 2004; 7: 1144-52.
57. Anderson MC, Ochsner KN, Kuhl B, Cooper J, Robertson E, Gabrieli SW, et al. Neural systems underlying the suppression of unwanted memories. Science 2004; 303: 232-5.
58. Genoux D, Haditsch U, Knobloch M, Michalon A, Storm D, Mansuy IM. Protein phosphatase 1 is a molecular constraint on learning and memory. Nature 2002; 418: 970-5.
59. Fuster JM, Alexander GE. Neuron activity related to short-term memory. Science 1971; 173: 652-4.

PSICOBIOLOGÍA DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA: FUNDAMENTOS Y AVANCES RECIENTES

Resumen. Objetivo. *Describir los conceptos, la dinámica temporal y las características de los sistemas de aprendizaje y memoria según una aproximación integral que incluye aspectos moleculares, neuroanatomía y neurofisiología, cognición y comportamiento.* Desarrollo. *A partir de los mecanismos moleculares conocidos de plasticidad sináptica se describen los estadios de la memoria, los sistemas de memoria implícita (MI) y explícita (ME), la memoria de trabajo (MT), el recuerdo y el olvido. Cada proceso se ilustra con ejemplos recientes de investigación con animales y observaciones clínicas.* Conclusión. *Aprendizaje y memoria son procesos cerebrales estrechamente ligados que originan cambios adaptativos en la conducta. La estabilización de los cambios neurales que tienen lugar tras el aprendizaje permite la consolidación de las memorias y su mantenimiento a largo plazo. La MI es una memoria de hábitos, inconsciente y rígida, que radica en las mismas regiones cerebrales que procesan información sensoperceptiva, motora y emocional, como la neocorteza, el neoestriado, el cerebelo o la amígdala. La ME o declarativa es una memoria relacional, consciente y flexible que depende del sistema hipocampal. La MT es un sistema de cognición ejecutiva basado en interacciones entre la corteza prefrontal y otras regiones cerebrales. La evocación de las memorias complejas es un proceso activo de reconstrucción del pasado que incluye las nuevas experiencias del sujeto que recuerda. La reactivación de las viejas memorias puede iniciar procesos genuinos de reconsolidación o extinción. El olvido depende de alteraciones en los circuitos neurales que almacenan la información o de procesos activos que dificultan la consolidación o impiden la expresión de las memorias. [REV NEUROL 2005; 40: 289-97]*

Palabras clave. *Amnesia. Aprendizaje. Cognición ejecutiva. Consolidación de la memoria. Extinción. Memoria de trabajo. Memoria explícita. Memoria implícita. Miedo condicionado. Olvido. Reconsolidación. Recuerdo.*

PSICOBIOLOGIA DA APRENDIZAGEM E DA MEMÓRIA: FUNDAMENTOS E AVANÇOS RECENTES

Resumo. Objectivo. *Descrever os conceitos, a dinâmica temporal e as características dos sistemas de aprendizagem e memória segundo uma aproximação integral que inclui aspectos moleculares, neuroanatómicos e neurofisiologicos, cognição e comportamento.* Desenvolvimento. *A partir dos mecanismos moleculares conhecidos de plasticidade sináptica descrevem-se os estádios da memória, os sistemas de memória implícita (MI) e explícita (ME), a memória de trabalho (MT), a lembrança e a falta de memória. Cada processo ilustra-se com exemplos recentes de investigação com animais e observações clínicas.* Conclusão. *A aprendizagem e memória são processos cerebrais estreitamente ligados, que originam alterações adaptativas na conduta. A estabilização das alterações neurais que têm lugar após a aprendizagem, permitem a consolidação das memórias e a sua manutenção a longo prazo. A MI é uma memória de hábitos, inconsciente e rígida, que radica nas mesmas regiões cerebrais que processam informação sensoperceptiva, motora e emocional, como o neocórtex, o neoestriado, o cerebelo ou a amígdala. A ME ou declarativa é uma memória relacional, consciente e flexível que depende do sistema hipocampal. A MT é um sistema de cognição executiva baseado em interacções entre o córtex pré-frontal e outras regiões cerebrais. A evocação das memórias complexas é um processo activo de reconstrução do passado que inclui as novas experiências do sujeito que recorda. A reactivação das antigas memórias pode iniciar processos genuínos de reconsolidação ou extinção. A falta de memória depende de alterações nos circuitos neurais que armazenam a informação ou de processos activos que dificultam a consolidação ou impedem a expressão das memórias. [REV NEUROL 2005; 40: 289-97]*

Palavras chave. *Amnésia. Aprendizagem. Cognição executiva. Consolidação da memória. Extinção. Falta de memória. Lembrança. Medo condicionado. Memória de trabalho. Memória explícita. Memória implícita. Reconsolidação.*