



Artículo de revisión

**ANÁLISIS DE CONCEPTOS BÁSICOS DE MEMORIA Y APRENDIZAJE**  
**¿HASTA QUE PUNTO LOS “DOGMAS” COGNITIVOS**  
**SON REALMENTE “DOGMAS”?**

**Edgardo Alvarez<sup>\*\*\*</sup>, Silvia Ratti<sup>\*\*</sup>.**

\* Área de Física Biológica

\*\* Área de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo.

Laboratorio de Neuropsicofarmacología Experimental, IMBECU-CONICET, Mendoza, Argentina.

Correo electrónico de contacto:

[ealvarez@fcm.uncu.edu.ar](mailto:ealvarez@fcm.uncu.edu.ar) [edgardo1144@yahoo.com.ar](mailto:edgardo1144@yahoo.com.ar)

## RESUMEN

El aprendizaje como proceso se puede considerar un avance evolutivo importante para todos los sistemas vivientes que lo adquirieron en las tempranas épocas del desarrollo de la vida. La percepción de un entorno que tiene “pasado” y “presente” permitió a los animales primitivos adquirir una visión más completa del mundo que los rodeaba. El uso cognitivo de la información que está disponible en un sistema viviente se le reconoce ahora como “aprendizaje”. A pesar que han pasado muchos años y muchos investigadores han estado muy comprometidos en el estudio de la memoria y el aprendizaje, su intrincada naturaleza todavía no se comprende bien. En este trabajo se amplían muchos términos comunes en la investigación de este tema, como memoria, aprendizaje y ensayo redefiniéndose en un contexto más acotado con la intención de uniformar su comprensión. Se vuelve a discutir el modelo de aprendizaje en términos de un “circuito de aprendizaje”. También se amplía el concepto unificador de “engrama de la unidad vectorial de la memoria” para el proceso de aprendizaje y el almacenamiento de la información, descrito con anterioridad. Finalmente, las implicaciones del modelo propuesto se consideran en el contexto de patologías que producen déficit de memoria, evaluándose las predicciones del modelo con la evidencia comportamental de pacientes con lesiones localizadas en ciertas partes del cerebro.

Palabras claves: memoria, aprendizaje, hipocampo, memoria *episódica*, circuito de aprendizaje, engrama unitario vectorial de la memoria, circuitos neurales de aprendizaje

## ABSTRACT

Learning can be considered a process that gave to living systems a significant evolutionary advance in the history of life. The capacity to distinguish that events in the environment have “past” or “present” permitted the primitive evolving organisms to acquire a convenient enriched vision of the their surrounding world. The appropriate use of the information available as experience in an organism now it is known as learning. In spite of many years of intense research, the complete understanding of memory and learning still is not clear. Debate and disagreements about the intrinsic nature of this neural process in the scientific community did not help in these years to sediment a clear-cut knowledge about this important brain function. Part of these issues appears to be linked to the semantic use of some terms implying different meanings to different investigators, and the strong belief in interpretations about learning that in time has been considered dogmas. In the present work, intent to emphasize the meaning of many terms by limiting its significance and extending an alternative point of view previously presented elsewhere, about memory and learning is done.

Key words: memory, learning, hippocampus, episodic memory, learning loop, vector unit engram of memory, learning neural circuits.

## 1. Introducción

Uno de los problemas más fascinantes de la biología es el mecanismo y los procesos que los sistemas vivos han desarrollado con el objeto de adaptarse a un ambiente hostil y cambiante permitiéndoles alcanzar la reproducción y persistir así como especie. La facultad de retener información de los aspectos del entorno ha resultado una estrategia muy exitosa que benefició a todos aquellos animales que la tenían con respecto a los que no. El aprendizaje, aparte de ser un proceso complejo es también una propiedad que les da a los organismos la capacidad de adaptación a un ambiente cambiante y responder con conductas apropiadas basadas en la experiencia. Con esta adquisición los organismos complejos pudieron acceder a eventos que dependen del tiempo y por lo tanto, percibir el mundo con un conocimiento del “pasado” y el “presente”. Este logro fue posible por el desarrollo de unidades neuronales analizadoras que coherentemente integraron la información medioambiental en una escala temporal. El aprendizaje es un proceso muy complejo. A pesar de los esfuerzos de muchos investigadores en estos últimos años, aún su mecanismo intrínseco no se ha podido dilucidar. Parte de la dificultad descansa en que los procesos moleculares y celulares mediante los cuales las neuronas codifican la información no se conocen. La otra dificultad se encuentra en que las investigaciones bioquímicas, comportamentales y fisiológicas han sido realizadas por investigadores independientes que en raras ocasiones interactuaron entre sí para alcanzar un punto de vista más integrado.

El propósito de la presente discusión es examinar y comentar algunos conceptos utilizados frecuentemente en la investigación de memoria y aprendizaje en un intento por uniformar su significado y discutir un modelo alternativo para explicar el proceso cognitivo.

2. ¿Cuan pequeña puede ser la unidad funcional de aprendizaje? El problema de la escala.

Cuando se estudia una función compleja como aprendizaje y memoria, los investigadores frecuentemente se preguntan hasta que punto se puede simplificar el sistema y todavía conservar la función. Esta aproximación es bastante clásica y ha sido aplicada con éxito para estudiar músculo, visión y el sistema endocrino, entre otros, en el pasado. Sin embargo, esta estrategia presenta algunos problemas en la neurobiología de la memoria porque la función “aprendizaje” no está dogmáticamente definida. Si por “aprendizaje” se entiende la capacidad de guardar información, entonces es posible visualizar “unidades de aprendizaje” menos complejas que pueden estar constituidas por partes de tejido nervioso, órganos o preparaciones más simples<sup>1</sup>. Ahora, si se entiende que el “aprendizaje” implica no solamente el acto de guardar información, sino también la capacidad para enlazar estas memorias, recrear situaciones, asociar los datos y generar una respuesta comportamental definida frente a un estímulo externo, entonces el nivel más bajo de la unidad fisiológica no puede ser menos complejo que circuitos neurales en redes para ejecutar estas funciones. Esto se explica porque las memorias están constituidas por muchos aspectos diferentes que toman en cuenta las características físicas, la textura, los colores, las formas, el sonido y todos aquellos datos relevantes que la tarea exigió almacenar. Es muy difícil concebir que tal importante caudal de información pueda ser retenido por una célula en el cerebro. Una sola neurona se puede visualizar como una pequeña unidad de información parecida a un pixel en el monitor de una computadora. El sentido total de la imagen para un observador que está mirando esta pantalla es el resultado de la activación de cientos de pixeles en ese momento. De la misma manera, el significado fisiológico del recuerdo y la respuesta conductual apropiada es

la consecuencia de la activación de muchas neuronas, posiblemente de la misma manera que la recreación de la imagen en la pantalla del monitor.

A pesar de la evidencia que la formación de memorias parece estar asociada a la síntesis de compuestos biológicamente activos en las células<sup>2-4</sup> aún no hay una explicación adecuada que permita dilucidar cómo estos procesos internos son capaces de almacenar una memoria. Desde el punto de vista fisiológico, cualquiera que sea el mecanismo intrínseco, la neurona debe generar un estado funcional que se correlacione en forma *estable* con algún aspecto de la información que compone la memoria. De esta manera, la cooperación neuronal en una red neural podría sustentar memorias complejas, contribuyendo así a la capacidad cognitiva del cerebro<sup>5,6</sup>.

### 3. ¿Qué se entiende por memoria?

Esta pregunta, a primera vista, parecería ser irrelevante porque la mayoría de la gente cree entender satisfactoriamente a que se refiere el término “memoria”. No obstante, aún cuando parezca extraño, en neurociencias “memoria” es un término impreciso. Esto se debe a que esta palabra es muy familiar y se suele utilizar de distintas maneras. Incluso, aún en el territorio científico *memoria* se ha definido de una manera confusa, implicando distintas ideas y algunas hasta contradictorias. Muchos investigadores consideran que *memoria* es un proceso<sup>7-9</sup>, otros consideran que *memoria* es información retenida en el cerebro<sup>10-17,6</sup>. En algunas ocasiones el término se usa al mismo tiempo con ambas connotaciones<sup>8</sup> y muchas veces no se define suponiendo que es muy obvio y su explicación es innecesaria<sup>18-23,13,15,1,24-27</sup>.

No es difícil entonces entender la existencia de confusas interpretaciones y prolongados debates de las evidencias experimentales relacionadas con memoria y aprendizaje. Se piensa que la ambigüedad existente respecto a ideas, conceptos y creencias en este tema, se deben a imprecisión y ausencia de definiciones explícitas

en términos y condiciones experimentales básicas. Por esta razón, una discusión crítica de estos elementos básicos podría ayudar a esclarecer el panorama en este campo del conocimiento.

### 3.1 Concepto de “memoria” y de “aprendizaje”: similares pero no sinónimos.

El hecho que en el hombre la relación de las vías aferentes a las eferentes es aproximadamente de 20:1<sup>28</sup>, notoriamente sugiere que el cerebro está *más interesado* en el análisis de los datos de entrada que en la generación de las acciones efectoras para interactuar con el entorno. Es posible especular que la capacidad para retener fragmentos de la realidad representó un avance evolucionario muy importante para los animales. De esta forma, la *memoria* se puede ver como información ambiental que está almacenada en alguna parte del sistema nervioso central. Se deduce que el tener un *registro permanente* o *memoria de largo plazo* de la información del entorno es de un gran beneficio para el organismo. Es difícil visualizar algún sistema viviente que pueda *reconocer* a un compañero si la memoria de sus congéneres no es un registro permanente. Situaciones naturales semejantes en las interacciones diarias del organismo con su entorno serían desastrosas si el alimento, refugio, regiones geográficas, depredadores, situaciones de amenaza o compañeros sexuales, por tan solo mencionar algunas, no fueran correctamente identificadas por el individuo. Este es evidentemente el principal sentido biológico de poseer una *memoria de largo plazo*<sup>29,9</sup>. En la mayor parte de los casos, la formación de un registro permanente en el cerebro (memoria) no es un proceso directo y simple. Parece necesaria la ejecución de varias etapas. No se sabe exactamente la razón biológica de esta inversión de energía y tiempo de los sistemas vivientes en estos procesos pero desde un punto de vista práctico no toda la información disponible en el entorno necesita ser guardada como memoria. Por lo tanto, se necesita algún tipo de mecanismo

discriminador o de “filtro” para rescatar la información útil de la irrelevante y tal vez esto necesite de tiempo.

El proceso o los procesos que ocurren en los circuitos neurales del cerebro y que permiten que la información ambiental sea guardada como memoria que posteriormente puede ser utilizada para resolver los desafíos ambientales, se definen como *aprendizaje*<sup>9</sup>. Bajo este contexto, el término “aprendizaje” involucra numerosas etapas en el funcionamiento cerebral y por esta misma razón la proyección de su significado es amplia, ya que no solamente se están incluyendo procesos muy específicos como la adquisición, la consolidación y la evocación, sino además se considera lo que el cerebro hace con la información recuperada. Desafortunadamente, el término ha sido y es utilizado en la vida diaria muy acotado a la etapa de adquisición. Por lo tanto, cuando en esta revisión se mencione “el aprendizaje de una determinada tarea”, lo que se quiere decir es que la información en cuestión ha sido adquirida, consolidada, recordada y utilizada en un contexto determinado. Entonces, el aprendizaje se puede mirar como una *propiedad* de los sistemas vivos sustentado por un conjunto de procesos neuronales. De acuerdo con esta definición, el *aprendizaje* es posible cuando uno o varios circuitos neuronales se activan cambiando o generando sucesos intra o inter-celulares durante el procesamiento de la información de entrada que eventualmente termina en un registro de memoria<sup>30-32</sup>.

### 3.2 El aprendizaje es el resultado de varios procesos interactivos.

Existen evidencias que sugieren que el aprendizaje ocurre en tres etapas: la adquisición, la consolidación y la evocación<sup>8</sup>. Se cree que durante la adquisición, los circuitos neuronales generan una memoria “traza”. Independientemente del hecho que después de esta etapa, se puede generar un registro de memoria, se ha visto que esta memoria traza no es estable. Es necesario que ocurra la *consolidación* de esta

información lábil<sup>8,23,33</sup>. En animales, este proceso para algunos estímulos experimentales parece durar de 2 a 3 horas después que ha terminado la adquisición<sup>34,13</sup>. A pesar que todavía existe debate en resolver si la adquisición y la consolidación necesitan ser secuenciales para que se genere la memoria, la evidencia muestra que la adquisición es un pre-requisito para la consolidación<sup>35,36,32</sup>. Por ejemplo, en nuestro laboratorio se ha trabajado con un modelo del aprendizaje de una respuesta de evitación condicionada a un tono de ultrasonido en ratas<sup>37,36,38,39</sup>. Básicamente, los animales tienen que aprender a evitar un golpe eléctrico en las patas en un compartimiento de prueba, pasando a través de una puerta oscilante a otro compartimiento de protección cuando se reproduce un tono de ultrasonido de 40 KHz<sup>37</sup>. Después de haber realizado una sesión de adquisición, 24 h después los animales conservan la memoria de la respuesta de evitación. Esto indica que la traza de memoria generada en la sesión previa se ha consolidado. Si en estos animales se interfiere directamente el hipocampo ventral con la administración localizada de histamina, la respuesta de evitación se deteriora significativamente<sup>37</sup>. Este procedimiento afecta primariamente la evocación. Por otra parte, si durante el entrenamiento en la primera sesión se realiza la misma maniobra experimental con histamina, los animales 24 h después no “recuerdan” la respuesta<sup>36,39</sup>. Esto indica que al interferirse la adquisición, no hay una buena consolidación.

La etapa siguiente en el aprendizaje de una información en particular, es la *evocación*. Se entiende por *evocación* el o los procesos neurales mediante los cuales la memoria es rescatada y está disponible para un análisis cognitivo. La evocación comúnmente se identifica con el *recordar*. Sin embargo, un *recuerdo* es una memoria; la relación que tiene con el “recordar” es que éste es el proceso mediante el cual se obtiene el “recuerdo”, la información almacenada en los circuitos neurales del cerebro.

### 3.3 El circuito básico del aprendizaje.

Una manera práctica para entender como podría generarse una memoria en el cerebro es definir un *circuito de aprendizaje*, tal como se muestra en la Figura 1<sup>5,6</sup>. Este circuito está basado en una analogía de los programas digitales de computación y la función intrínseca de aprendizaje en el cerebro. El concepto clave en este esquema es la *tarea*. Se entiende por tarea todas las instrucciones, pasos o la información sensorial del entorno que el sistema debe considerar con el fin de generar una memoria. En fisiología general, la tarea representa el estímulo que puede ser muy simple o complejo. Por ejemplo, aprender que moviendo un interruptor se enciende un ventilador se podría considerar una tarea simple. En cambio, asociar un sonido particular con un peligro inminente, o buscar una escapatoria en un laberinto usando pistas externas son tareas más complejas. Por supuesto que en la vida cotidiana las tareas pueden aún ser más complicadas y es posible afirmar en general, que mientras más relaciones o asociaciones se tengan que ejecutar para aprender una tarea, más tiempo hay que invertir en la consolidación de esta tarea. Otra propiedad interesante de las tareas es que implican siempre alcanzar algún objetivo. Por esta razón se han convertido en el instrumento experimental básico de los investigadores en el estudio del aprendizaje y la memoria. Diversas tareas se han usado en una gran variedad de modelos experimentales proporcionando una valiosa información de los procesos de aprendizaje<sup>11,40,36,16,39,21,13,41-46</sup>. En el caso específico de nuestro modelo experimental en nuestros animales, la “tarea”, considerada compleja, está representada por la asociación del tono de ultrasonido que permite el ingreso por una puerta que comunica a otro compartimiento donde el “castigo” (el golpe eléctrico en las patas) no existe<sup>37,36,38</sup>.

Resulta instructivo considerar a una “tarea” como formada por unidades discretas de información que pueden ser miradas como etapas o “ítems”. Muchas veces estos

“pasos” o “ítems” son fáciles de identificar, como es el caso del aprendizaje de algunas respuestas pasivas de evitación condicionada<sup>11,13</sup>; sin embargo, en otros la identificación se hace mucho más difícil<sup>46,43</sup>. A pesar de esto, la división artificial de la tarea en pasos ha resultado muy fructífera para entender muchas de las características del proceso de aprendizaje. Lo que es interesante es que las tareas siempre están asociadas con algún tipo particular de respuesta conductual del sujeto que normalmente le indican al observador que se ha almacenado alguna memoria. Tomando como ejemplo el modelo de la respuesta de evitación condicionada activa desarrollado en nuestro laboratorio<sup>37,36,38</sup>, los pasos o ítems para las ratas se resumen en lo siguiente:

- 1) Reconocimiento del compartimiento de castigo.
- 2) Reconocimiento de la puerta de escape.
- 3) Asociación del tono de ultrasonido con el libre paso a través de la puerta.
- 4) Escape al compartimiento de protección.

Podría interpretarse que el concepto de “tarea” solo tiene sentido en el campo científico. No obstante, se puede extender fácilmente a las actividades cotidianas en nuestras vidas. Por ejemplo, sentarse y aprender a usar un programa de computación, leer y entender algún tema en particular de un texto, aprender a manejar un automóvil, etc., todas estas actividades se pueden dividir en una serie de pasos o ítems que componen o forman la “tarea” a aprender. Muchas veces, después que la tarea ha sido aprendida, se puede explicar en detalle, especificando cada uno de los ítems que la componen. En otras ocasiones, se puede ejecutar en forma automática sin tener una clara consciencia de los ítems individuales que la forman. Ya sea que la tarea se pueda explicar o no, la información *está* grabada codificada como memoria en el cerebro, permitiendo que sea ejecutada correctamente tantas veces como sea necesario, es decir, existe un registro de *memoria*.

### 3.4 El concepto de Ensayo.

Una manera útil para entender el proceso del aprendizaje es considerar *ensayo* como la oportunidad que un sistema viviente tiene para ejecutar una tarea con el objeto de captarla y almacenarla en una memoria<sup>6</sup>. Es conveniente definir el *ensayo* en términos de tiempo y espacio, dado que el concepto es válido no solo en el trabajo experimental, en donde el investigador establece las condiciones en las cuales el sujeto puede aprender la tarea, sino que también es válido en la vida cotidiana en donde el entorno y la vida social *imponen* la necesidad de adquirir información. Así, cuando se nos proporciona un número telefónico para recordar o cuando nos sentamos frente a un computador tratando de aprender algún programa en particular, el número de veces que se ejecuta la tarea, son los *ensayos*. La conveniencia de esta definición es que puede aplicarse tanto a humanos como a animales, implicando la existencia de una semejanza de los procesos cognitivos entre las especies.

En algunos modelos experimentales, son necesarios muchos ensayos para que se pueda retener la tarea específica<sup>46,45,42,37</sup>. En otros, basta un solo ensayo<sup>13,40,34</sup>. Cuando durante la adquisición el sujeto se encuentra en un estado emocional intenso o extremadamente motivado, la consolidación se facilita y disminuye el número de ensayos<sup>11</sup>. No obstante, si en una situación emocional la tarea es compleja, como por ejemplo asociar muchas pistas para aprender una respuesta de evitación activa, el número de ensayos no necesariamente disminuye<sup>36,16</sup>. Parecería que la "calidad" o la complejidad de la tarea demandan refuerzos o repeticiones para que los circuitos neurales consoliden la información como memoria<sup>45,21,42,36,16</sup>. Experimentalmente, los ensayos tienen una dualidad. Por ejemplo, cuando el sujeto está adquiriendo una nueva tarea en particular, los ensayos se interpretan como oportunidades de *entrenamiento* para la adquisición de la tarea (que es en sí su definición). Cuando este periodo ha terminado y ha pasado el tiempo suficiente para la consolidación, la

*repetición* de los ensayos representa ahora un *examen* de eficiencia para la nueva memoria recientemente consolidada. En este caso, son las *oportunidades* para evocar la información. Así, los ensayos pueden tener diferentes connotaciones al mismo tiempo<sup>39,40</sup>. Desde un punto de vista experimental, siempre existe un *retardo* entre la adquisición y el examen de la memoria. Es este retardo el que se utiliza para medir la “eficiencia de la memoria” en muchos trabajos experimentales<sup>45,21,32</sup>.

### 3.5 El circuito neural del aprendizaje.

En el *circuito neural de aprendizaje* (Fig 1), la adquisición, la consolidación y la evocación se supone que se ejecutan por módulos separados (I-IV, Fig. 1). La interferencia selectiva en cualquiera de estos procesos, o por lesiones localizadas restringidas a zonas cerebrales específicas sugiere que están sujetas a una regulación independiente<sup>36-38,34,48,49</sup>. Sin embargo, no está claro si estos módulos necesitan estar en una sola unidad física, o si pueden existir en forma separada pero manteniendo una estrecha comunicación. Se supone que esta unidad funcional trabaja siguiendo un ciclo operativo<sup>6</sup>. Cuando una persona enfrenta por primera vez una tarea, el circuito neural evalúa si ésta es conocida o no. Se establece entonces una comparación interna. No se sabe cómo este proceso se efectúa en los circuitos neurales correspondientes, pero una de las formas más sencillas sería una comparación lógica (¿es  $S_{\text{entrada}} = S_{\text{guardada}}$ ?). La información codificada de entrada ( $S_{\text{entrada}}$ ) se compara con la información almacenada ( $S_{\text{guardada}}$ ). Este proceso supone que existe un mecanismo de “búsqueda” de las memorias internas. Si se encuentra una igualdad, se produce el *reconocimiento*. De lo contrario, el estímulo informativo ( $S_{\text{entrada}}$ ) internamente se clasifica como desconocido o nuevo. Si se presenta un segundo ensayo, o si existe alguna condición medioambiental particular (por ejemplo, una situación emocional intensa), la información de la tarea pasa a la fase de adquisición (módulo II) y se genera una memoria lábil o de corta duración (Fig. 1).

### 3.6 ¿Existe la memoria de “trabajo”?

En algunas ocasiones se hace necesario ejecutar procedimientos internos operativos que facilitan la adquisición de la tarea debido a las características particular de la misma para generar una memoria. Algunos autores piensan que estos procesos son distintos *de* y útiles *para* que la tarea sea memorizada. Dado que estos pasos también *necesitan* ser recordados, se les llama *memoria de trabajo*<sup>50,51</sup>. Aunque algunos investigadores ven a la memoria de trabajo como un *tipo* particular de memoria, las etapas involucradas en el procedimiento que los circuitos neurales deben generar para aprender la tarea se pueden interpretar como el aprendizaje de un algoritmo operativo que está compuesto de varios pasos, muy parecido a la *estrategia* que algunos animales siguen para enfrentar un problema específico. Con este punto de vista, la memoria de trabajo debería ser estable para que su persistencia le sirviera al animal cuando el estímulo se repitiera. Este es el fundamento de por qué algunos investigadores la ven como una memoria de larga duración<sup>52</sup>. Sin embargo, otros autores piensan que este tipo de memoria es precisamente todo lo contrario, es decir de *corta* duración<sup>50,53,54,7</sup>. Más aún, otros autores la ven como una sofisticada función que contiene sub-módulos operativos complejos<sup>55-57</sup>. Cuando se analizan todos estos conceptos se aprecia una característica ambigüedad que nace de lo que los diferentes autores consideran que es la “memoria de trabajo”. Tomando en cuenta a Baddeley<sup>51</sup> quién la definió como “...un sistema cerebral que suministra un almacenamiento temporal y la manipulación de la información necesaria para tareas cognitivas complejas tales como comprensión del lenguaje, aprendizaje y el razonamiento ...” , surgen contradicciones con el uso del concepto<sup>53</sup>; por ejemplo, la utilización de claves o “pistas” durante los ensayos que permiten consolidar una estrategia en animales, se considera “memoria referencial” y no memoria de trabajo<sup>58,59</sup>. Ahora bien, si las mismas claves son utilizadas en un *solo*

ensayo, entonces esto es memoria de trabajo<sup>58,59</sup>. En cambio, el empleo de sucesivos ensayos en una tarea de elección retardada de muestras (*“delayed matching to sample”*) usando como sujetos experimentales a monos ha sido considerada como un ejemplo típico de “memoria de trabajo”<sup>45</sup>. Extendiendo simplemente la *idea*, desprendiéndose de los detalles del marco experimental donde ha sido definida la “memoria de trabajo” y considerando el paralelismo entre el funcionamiento del cerebro y el funcionamiento de una computadora, la *memoria de trabajo* sería la memoria transitoria contenida en el “buffer” para que la computadora pueda ejecutar aquellas operaciones intrínsecas durante la corrida del programa. Una vez que estas operaciones han terminado, esta memoria desaparece. No obstante, si es necesario ejecutar una operación *estratégica* para correr un programa determinado, el algoritmo debe entonces ser memorizado. En este caso, el procedimiento de *trabajo* se almacena como parte integral del programa. En parte, las interpretaciones conflictivas que tienen que ver con la memoria de trabajo nacen de una definición muy amplia y la creencia que el cerebro posee distinto “tipos” de memoria. Como se discutirá más adelante, este conflicto no adquiriría ribetes serios si se considera que los mecanismos celulares y moleculares que almacenan una memoria son iguales para todas las tareas, independientemente del contenido del “texto” de aquella que se va a memorizar. El término *memoria de trabajo* es simplemente un calificativo descriptivo, tal como *memoria visual*, *memoria somatotópica*, etc., pero no representa muy posiblemente un tipo particular de memoria en el cerebro. Con esta perspectiva en mente, la generación de una memoria de trabajo es posible al nivel de la adquisición de la información (módulo II) porque una vez que la estrategia que comprende esta memoria se ha adquirido, la evocación rescata un paradigma ya existente que se ejecutará como cualquier otro procedimiento interno del sistema. Cuando la adquisición se ha terminado, los datos se han transformado en una memoria y

permanecerán guardados en el cerebro. Con el concepto del circuito neural del aprendizaje, se pueden formular algunas generalizaciones que pueden explicar la amnesia o fallas generales del aprendizaje:

- 1) Trastornos en la etapa de adquisición, el sujeto no aprende.
- 2) Trastornos en la etapa de consolidación, el sujeto olvida o presenta amnesia.
- 3) Trastornos en la evocación, el sujeto presenta amnesia
4. La complejidad del aprendizaje.

Después de los estudios realizados en el célebre paciente H.M., amnésico después de una intervención quirúrgica donde se extirpó bilateralmente el lóbulo temporal<sup>48,49</sup>, importantes implicaciones del aprendizaje y la memoria se reconocieron en neurociencias:

En primer lugar, se estableció el papel central del hipocampo en los procesos cognitivos<sup>21,8,60</sup>, corroborado por posteriores investigaciones en los últimos 20 años que confirmaron la importancia de esta estructura del sistema límbico en la memoria<sup>18,20,21,8,22,23,61,62,14,38,36,16</sup>.

En segundo lugar, se postuló la aparente característica multi-factorial de la memoria, que despertó mucho interés en la comunidad científica debido a sus implicaciones científicas y filosóficas. La investigación realizada en H.M. y también en otros pacientes<sup>48,49,21,60,63,14,15,44</sup> sugirieron la existencia de dos “tipos” de memoria: memoria contextual que se puede declarar (memoria *declarativa*) y aquella que no lo es (memoria de *procedimiento* o *no declarativa*)<sup>21,64</sup>. Esta división que rápidamente fue muy bien acogida en el medio científico, lamentablemente no fue muy afortunada. Varios reparos se pueden argumentar en contra de esta idea que nacen directamente de su definición acotada para los seres humanos. Considerando que la *memoria declarativa* es aquella que “...involucra representaciones de hechos y sucesos que están sujetos a la recolección, reflexión verbal y expresión explícita consciente...”<sup>64,60</sup>,

se desprende que los recuerdos que componen a este tipo de memoria incluyen adquisiciones relacionadas con la vida diaria, estrategias para enfrentar desafíos, reconocimiento de objetos, animales, estructuras, entendimientos de signos y símbolos en la comunicación y el lenguaje. En otras palabras, *todas* aquellas experiencias que posibilitan una cognición adecuada de un sistema biológico para relacionarse exitosamente con su entorno. Entonces, las siguientes situaciones, no consideradas “extremas”, niegan la existencia de este “tipo” de memoria:

- 1) Los niños de corta edad que aún no pueden correctamente expresar sus ideas por falta de dominio del lenguaje.
- 2) Un sujeto en coma, aún después de su recuperación.
- 3) Sujetos que sufren un accidente cerebro-vascular con daño en las zonas de Broca o Wernicke.
- 4) Animales que en la vida salvaje o en el laboratorio resuelven problemas espaciales, utilizando estrategias o captando señales del entorno.

Estos ejemplos debilitan la definición clásica de memoria “declarativa”, poniendo en relieve su relatividad como entidad nemónica. No obstante, a pesar de estos reparos, se destaca que este *tipo* de memoria fue la afectada en el famoso paciente H.M.<sup>48,49,32</sup>. Las bases de estas ideas descansaron en la observación que H.M. era capaz de aprender ciertas habilidades motoras en un ritmo normal; por ejemplo, dibujar los contornos de una estrella, mientras mira la mano y la estrella en un espejo<sup>65</sup>. Además, se pudo obtener un buen aprendizaje en pacientes amnésicos de tareas que no requerían habilidades motoras, como en aquellas donde en los ensayos de adquisición estaban enriquecidos con el suministro de información clave parcial (*ayudas, priming*)<sup>21,66-69</sup>. Más aún, diversos tipos de aprendizaje de *procedimientos* o *no declarativos* se dañan selectivamente por lesiones cerebrales que afectan diferentes regiones en el cerebro<sup>21</sup>. Estas observaciones se interpretaron

como que el proceso de aprendizaje puede generar varios “tipos de memoria” que no tienen la misma localización cerebral<sup>21</sup>; de esta forma, la memoria *semántica*, *episódica* y de *reconocimiento* se propusieron como entidades distintas<sup>21,62,15,70</sup>. Es interesante destacar que el principal argumento en favor de memorias distintivas está referido al hecho que diferentes regiones del cerebro parecen estar involucradas en su procesamiento<sup>70,63,15,62,21</sup>. A pesar que esta propuesta ha contado con la simpatía de un importante sector de la comunidad científica y se acepta como una realidad, el argumento principal no parece ser lo suficientemente sólido cuando se compara con otras funciones superiores conocidas del cerebro, en donde a pesar de compartir prácticamente el mismo fundamento, no se llega a la misma conclusión. Por ejemplo, se sabe que parte del procesamiento de la información visual ocurre en la retina, en los núcleos geniculados laterales del tálamo y en la corteza estriada occipital<sup>71</sup>. Sin embargo, la mayoría de los investigadores no hablan de la existencia de “tres tipos” de visión en el mismo sentido como se ha propuesto para las memorias. Una argumentación parecida se puede hacer para la audición y la percepción somato-sensorial. Otro aspecto que agrega conflicto en esta interpretación es la ambigüedad en la definición y la superposición funcional de los tipos de memoria. A manera de ejemplo, considérese la diferencia entre memoria *semántica* y la *episódica*. La memoria *semántica* ha sido definida como “*el aspecto de la memoria humana que se corresponde con el conocimiento general de los objetos, las palabras, los hechos y la gente sin conexión particular al tiempo y al espacio*”<sup>70,72</sup>. Mientras que la memoria *episódica* “...se utiliza para referirse a las memorias de la experiencia o eventos personales...”<sup>72,14</sup>. En la siguiente situación la diferencia entre memoria *semántica* y *episódica* es más bien ambigua y poco esclarecedora<sup>6</sup>. Considérese un sujeto “A” que normalmente vive en Londres y nunca tiene la oportunidad de viajar al extranjero. Leyendo un libro él puede enterarse que en “Isla Negra”, un pueblito costero en la

región central de Chile, un país en América del Sur, existen muchos restaurantes que ofrecen productos marinos, donde la temperatura en el día en verano es de 20 C° y tiene playas con bosques y rocas. Aplicando las definiciones anteriormente mencionadas, se puede afirmar que recordar esta información es evocar una memoria “semántica” o conceptual<sup>70</sup>. Representemos este conocimiento como {S}. Ahora bien, supóngase que durante el verano el sujeto “A” tiene la oportunidad de viajar a Isla Negra. En su visita seguramente encontrará que su “conocimiento conceptual” {S} se corresponde bastante bien con el conocimiento adquirido por su experiencia vívida personal. Si ahora se representa esta información como {E}, es fácil verificar que {S} = {E}. A su regreso, si el sujeto recuerda esta información, ¿Qué es lo que evoca? ¿Memoria episódica o memoria semántica? ¿Lo que antes era información codificada como “semántica”, por el simple hecho de vivir la experiencia visitando el lugar, ahora se transforma en “episódica”? Se podría argumentar que en realidad, el sujeto no “aprendió” nada en su visita al lugar, por tener información previamente almacenada como semántica; por lo tanto, esta evocación es estrictamente semántica. Sin embargo, cuando el sujeto recuerda, este recuerdo está *estrechamente* ligado a las sensaciones experimentadas cuando visitó el lugar y no conscientemente relacionado con su adquisición leyendo el libro. En otras palabras, el sujeto “A” recuerda la información de su *vívida experiencia* del viaje y no del *libro* donde conoció esta información del lugar<sup>6</sup>. Si se insiste en la existencia de tipos distintos de memoria, como es este caso de “semántica” versus “episódica”, entonces la situación planteada viola la integridad implícita de la estabilidad de los tipos de memoria involucradas, suposición básica para distinguir una memoria “semántica” de otra “episódica”. Este ejemplo, de los muchos existentes, pone en evidencia la fragilidad del concepto de distintos “tipos” de memoria. Cuando se estudia con cuidado la principal diferencia que se alega entre *conocimiento episódico* y

*semántico*, generados por las respectivas memorias, queda en claro que se alude al *origen* de la información al cerebro, destacando que este factor marca procesos psicológicos distintos. Sin embargo, sobre este punto en particular hasta donde nosotros sabemos, no se registran evidencias experimentales convincentes. Otros argumentos que se han esgrimido para defender la idea de distintos tipos de memoria, se refieren al número de ensayos necesarios para adquirir una memoria, su complejidad, su estructura y flexibilidad<sup>73</sup>.

4.1 El número de ensayos en la adquisición como factor discriminante de las memorias.

Se ha argumentado que la adquisición de ciertas tareas como las habilidades manuales, las formadoras de hábitos y las condicionadas clásicas, requieren de muchos ensayos para su consolidación y es una característica que las distingue de las memorias “episódica” y las de “ayuda” (priming)<sup>73</sup>. Como se mencionó anteriormente, mientras más compleja o mayor cantidad de pasos tenga la tarea para aprender, mayor será el número de ensayos. Sin embargo, hay aprendizajes típicos de respuestas condicionadas en animales que habitualmente requieren de una sola oportunidad para su consolidación. Tal es el caso de la respuesta de evitación pasiva a una fuente de luz en una caja de doble compartimiento con un refugio oscuro conectado a un sistema de aplicación de golpes eléctricos en las patas del animal (Ver Figura 2). Si se descompone la tarea que debe aprender el animal, ésta está formada por un solo ítem: memorizar que el compartimiento oscuro es peligroso. En cambio, en otro modelo de aprendizaje de respuestas condicionadas activo, como es la evitación de un golpe eléctrico anunciado por un tono de ultrasonido, como se describió anteriormente<sup>37,38,36</sup>, la consolidación necesita más ensayos por la existencia de una mayor cantidad de ítems para asociar. Esto sugiere que el número de ensayos necesarios para consolidar la memoria tiene más que ver con la cantidad

de ítems indispensables para formar el recuerdo que con “el tipo” de memoria que se está formando. Cuando se está adquiriendo un procedimiento para generar una habilidad memorizada, frecuentemente se están asociando varios pasos secuenciales para dominar la habilidad. Esto es lo mismo que decir que la tarea está compuesta por muchos ítems y por lo tanto, requerirá de varios ensayos. No es necesario postular que esta característica define un tipo especial de “memoria”.

#### 4.2 La complejidad cognitiva de la tarea.

Otro argumento en la misma línea es el de la complejidad cognitiva de las tareas. Se dice que el número de módulos procesadores de la adquisición de la tarea es baja en los “tipos” *ayuda y aprendizaje condicionado* pero mayor en la *memoria episódica*. La discusión de este argumento depende fuertemente del modelo neural que se cree que respalda el proceso de aprendizaje. A la luz de la propuesta del *engrama unitario de la memoria*<sup>6</sup>, no se activan necesariamente más “módulos” en un aprendizaje de *memoria episódica* que en el de *ayuda o aprendizaje condicionado*, puesto que en la adquisición de las tareas se ponen en juego la mayoría de los estímulos sensoriales que componen el engrama de la memoria. Este punto se discutirá con más detalles en las secciones 4.4 y 5.

#### 4.3 Flexibilidad y fragmentación de la memoria.

La mayoría de los investigadores creen que una memoria está compuesta por elementos o “fragmentos” que no están mezclados en una entidad unitaria indisoluble (fragmentación) y pueden activarse en el recuerdo por muchas rutas (flexibilidad)<sup>73,6</sup>. Estas serían las características distintorias de la *memoria episódica*<sup>73</sup>. En cambio, las *memorias no declarativas* a pesar de estar constituidas por muchos elementos, estarían mezclados en una entidad unitaria que no podría evocarse por la activación de alguno de sus elementos<sup>73</sup>. Por lo tanto, en la evocación el recuerdo es “rescatado” como un todo. Esta diferencia respalda la distinción entre una y el otro

“tipo” de memoria. Esta interesante característica, sin embargo, admite otra interpretación que tiene que ver con la naturaleza de la tarea. La *memoria no declarativa* podría ser un ejemplo de un mecanismo de *autoayuda (selfpriming)*, en donde el recuerdo del primer ítem en la tarea sirve de base para la evocación del próximo, que a su vez activa al próximo; parecido al mecanismo de deslizamiento de varios carros en un tren, cuando el primero entra en movimiento y arrastra a los demás. Por esta razón, se crea la sensación que esta memoria es evocada como entidad unitaria. El otro factor a considerar en este punto es la influencia de la *repetición* de la tarea cuando ésta es evocada muchas veces. Al parecer, este proceso influye en la estabilidad de la memoria, presumiblemente reforzando la consolidación. Este hecho es tan conocido que está identificado por la popular frase *“la práctica lo hace perfecto” (“practice makes perfect”)*. De todas maneras, existen casos donde el recuerdo de un procedimiento mecánico puede ser interrumpido y momentáneamente no terminarse, hecho que se opone a la idea de una evocación compulsiva y completa, como cuando en la evocación de una memoria de procedimiento aparece un estímulo inesperado de interferencia y detiene su ejecución. Por ejemplo, un sujeto que necesita utilizar una herramienta que está guardada en el cuarto de trabajo, automáticamente se dirige a este sitio y en ese acto alguien le pregunta algo no relacionado con la intención original; el sujeto se detiene, contesta pero luego “no recuerda” para que necesita trasladarse. Muchas veces es necesario que retorne al lugar de origen repitiendo el recorrido para evocar la razón de ir hasta el cuarto de herramientas. La repetición de la conducta, actúa entonces como un efecto *ayuda (priming)*.

La reconstrucción de una situación almacenada en la memoria es un proceso altamente complejo y muy pobremente entendido en la actualidad. Las memorias se pueden concebir como unidades funcionales que forman parte de un mosaico neural

generado por un mecanismo nervioso integrador. Parecería que el cerebro ve a una tarea dividida en dos sub-tareas, una de ellas conformando un “núcleo” u “objetivo” (N) y la otra conformando un aspecto complementario o “secundario” (S). Por ejemplo, si se lee un libro particular sobre conducta animal en un fin de semana en una casa en el campo; la tarea “objetivo” es el contenido del libro y la tarea “complementaria” está representada por los muchos detalles adicionales, tales como la temperatura ambiental, características del día, el canto de los pájaros, detalles de la casa, etc. De esta forma, la memoria formada es un complejo  $\{N + S\}$ . Muchas veces, el componente  $\{S\}$  no es percibido conscientemente por el sujeto. Sin embargo, cuando algún ítem del componente S es presentado en una segunda ocasión, éste es capaz de regenerar el complejo  $\{N + S\}$ . Así, es común la experiencia que un olor particular genera el recuerdo de una situación completa compuesta por todos los ítems presentes cuando la sub-tarea “objetivo” se adquirió. De lo anteriormente expuesto, el presente punto de vista considera que la información proveniente del entorno se almacena por un mecanismo básico único independiente de la modalidad de los datos de entrada a los circuitos neurales. Los términos tan comunes en la literatura de aprendizaje y memoria como “memoria de trabajo”, “episódica” y “semántica”, se pueden considerar calificativos de carácter descriptivo que enfatizan solamente el contexto de la información a ser guardada como memoria. Son útiles y muy indicadores pero deberían ser tomados como aspectos informativos y no como entidades fisiológicas distintivas con un asiento específico en el cerebro. Cuando desde el punto de vista fisiológico se analiza la memoria como información codificada, aún en su forma más sencilla es una entidad altamente compleja. Reiteradamente la experiencia personal muestra que el simple recuerdo de una información muy acotada, como por ejemplo, el número “4” involucra muchas funciones cerebrales superiores al mismo tiempo. Si en aras de un ejercicio mental,

uno evoca este número, lo que sucede es una *visualización* interna del signo en sí (que a su vez es una línea curvada), tal vez dibujada en un pedazo de papel. El signo se *interpreta* como un símbolo y se reconoce por su nombre “cuatro”. Aparentemente, para formar una memoria, la información visual, auditiva y somatosensorial se codifica al mismo tiempo para formar la “traza” informativa del estímulo. Bajo este punto de vista, la memoria es por definición *asociativa*. Aunque este término podría resultar paradójico o discrepante en el contexto de aquellos procesos adquisitivos conocidos como aprendizaje *no-asociativo*, tales como *habituación* y *sensibilización*<sup>74,1,75</sup>, la propiedad asociativa de la memoria se considera parte del mecanismo interno del cerebro<sup>6</sup>.

#### 5. Aproximación a un modelo unitario: el engrama vectorial de la memoria.

Como se ha descrito anteriormente<sup>6</sup>, tomando en cuenta la idea básica de que todas las modalidades sensoriales contribuyen a la información de entrada cuando el cerebro está adquiriendo un conocimiento que eventualmente se guardará como memoria, es razonable especular que esta información se incorpora en un *engrama unitario vectorial de memoria* (Figura 3). Este engrama está definido por la contribución relativa de las diferentes modalidades activadas por el estímulo de entrada (la tarea) que en la Figura 3 se muestran como columnas separadas según su modalidad. La intensidad de la activación de cada modalidad está representada por la altura de las columnas. Estos dos factores definen la tercera propiedad que le otorga sentido informático (contexto) a la memoria. El engrama vectorial de memoria es como la tarea se codifica cuando ésta se adquiere y también como la información codificada es evocada. Parecería que el engrama no se almacena como tal. Se supone que en su almacenamiento se descompone en sus modalidades componentes y se guarda separadamente en los circuitos neurales adecuados del cerebro. Esta suposición es razonable porque se sabe que el cerebro procesa las

distintas modalidades en forma separada<sup>74</sup>. De acuerdo a este modelo, cuando se está adquiriendo una tarea particular, varios circuitos neurales se activan según el contenido de modalidades que forman el estímulo de entrada. Precisamente, esto es lo que se ha observado en sujetos humanos que fueron expuestos a una tarea de memoria de palabras presentadas oralmente<sup>76</sup>; o pruebas de reconocimiento de caras<sup>77</sup>, o bien tareas de memoria “episódica” o “semántica”<sup>78</sup> mientras eran monitoreados por resonancia magnética funcional de imágenes. Este modelo predice que en la eventualidad de traumas o episodios isquémicos que produzcan daños localizados en los circuitos neurales específicos, existe la posibilidad que el engrama no pueda reconstituirse completamente en la evocación, generando una pérdida parcializada de la memoria. Este es el caso de la agnosia perceptiva<sup>79,80</sup>. Los pacientes que han tenido lesiones en la corteza parietal posterior son incapaces de nombrar los objetos aún cuando pueden identificarlos (agnosia visual asociativa). En cambio, si las lesiones están presentes en los lóbulos occipitales y en sus regiones cercanas, son incapaces de dibujar los objetos pero los pueden nombrar si disponen de indicios relevantes (agnosia visual perceptiva)<sup>79,80</sup>. No es ilógico pensar, en términos del modelo, que esto es evidencia de una reconstrucción imperfecta del engrama neural de la memoria, ya que parte de la información previamente almacenada no está disponible. En otros casos, cuando la destrucción o las lesiones afectan los lóbulos temporales mediales, acompañado de un daño importante a la neocorteza que incluye los lóbulos frontal, temporal lateral u occipital, se producen dramáticas pérdidas de la memoria autobiográfica específica al tiempo y al espacio<sup>15</sup>. Tal vez en estos casos, la reconstrucción del engrama en la evocación sea imposible y el sujeto se comporta como si jamás lo hubiese aprendido. El modelo también puede explicar algunas experiencias diarias de la vida común e ilustrar la complejidad que esta unidad neural posee. Supóngase que un viajante se registra en un hotel y se

le informa que su habitación es la 742. Al regreso después de varias horas, le pide al conserje la llave de su habitación como “724”. Los números que componen la identificación de la habitación, son correctos pero su *secuencia* es incorrecta. Esto podría explicarse si en la reconstrucción del engrama se produce una interferencia o un error. También se infiere que el número “742” no se almacena ni se recupera como una unidad, sino más bien se “reconstituye” a su forma original<sup>6</sup>.

A pesar que el concepto del engrama unitario vectorial de la memoria parece ser una propuesta razonable para justificar como se guardan las memorias en el cerebro, su simplicidad reduccionista origina algunas preguntas adicionales. Por ejemplo, si el engrama se descompone en sus módulos constituyentes, ¿quién realiza esta función? Durante el recuerdo de una información almacenada ¿quién recompone los módulos separados en el engrama original? Se hace necesario postular otro circuito neural que pueda efectuar este proceso (Figura 4). Surge entonces la interrogante si existe algo semejante en el cerebro y por supuesto donde podría estar localizado. Estas preguntas aún no tienen respuestas pero es interesante considerar que una región cerebral (el lóbulo temporal anterior) se ha postulado como la “central” (hub) que en el cerebro maneja el conocimiento “semántico”<sup>70</sup>. Aunque los autores visualizan a la central desde una perspectiva diferente, la propuesta del engrama unitario vectorial de la memoria no es excluyente y esta “central” podría ser la entidad física que organizaría la desconstitución y reformación de los módulos de memoria. Si esto fuera cierto, la degeneración de este circuito nervioso debería producir nefastas consecuencias en los procesos cognitivos. La patología neurológica ha mostrado que en los casos de demencia semántica y en la enfermedad de Alzheimer, que cursan con daños a esta zona cerebral se corresponde con severas disfunciones cognitivas<sup>81</sup>.

6. Comentarios finales.

No cabe duda que la investigación en memoria se ha expandido significativamente en estos 20 años. La principal preocupación de la comunidad científica ha sido la investigación de las memorias “episódicas” y “semánticas”<sup>81-84,63,15</sup>. Este interés es comprensible considerando que la mayoría de las tareas en la actividad diaria en el hombre están asociadas a las experiencias instante a instante. En nuestra opinión, gran parte de los lados oscuros en el entendimiento de los procesos básicos del aprendizaje radican en el uso de términos con diferentes connotaciones, tendiendo a una especie de anarquía en el uso y confundiendo su significado en la biología de la cognición. Los conceptos de memoria de trabajo, episódica, semántica, declarativa y no declarativa parecen artificialmente agregarle una complejidad que quizás no exista. Mucho se podría ganar si todos estos términos en vez de representar “dogmas” solo se restringieran a la sencilla descripción de la naturaleza de la tarea. En conclusión, la propuesta de enfocar el procesamiento de la memoria en engramas unitarios vectoriales ofrece una perspectiva de la dinámica del proceso más razonable que los modelos discutidos anteriormente. El ensamblaje en la adquisición para generar el engrama y la descomposición de sus módulos en la consolidación, permite entender mejor no solo la pérdida de información sino también las memorias aberrantes o las “inventadas” en los procesos de evocación. Por lo tanto, este enfoque ayudaría a desarrollar nuevas estrategias farmacológicas, de rehabilitación o psiquiátricas para enfrentar los trastornos del aprendizaje y la pérdida de la memoria.

## Agradecimientos

El presente trabajo recibió apoyo de la Secretaría de Ciencia, Técnica y Posgrado de la Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina. También los autores agradecen el apoyo parcial dado por el Consejo de Investigaciones de la Universidad del Aconcagua (CIUDA), Mendoza, Argentina.

## Referencias bibliográficas

- [1] Eisenstein EM. Selecting a model system for neurobiological studies of learning and memory. *Behav Brain Res* 1997; 82: 121-132.
- [2] Cambon K, Hansen SM, Venero C, Herrero AI, Skibo G, Berezin V, Bock E, Sandi C. A synthetic neural cell adhesion molecule mimetic peptide promotes synaptogenesis, enhances presynaptic function, and facilitates memory consolidation. *J Neurosci* 2004; 24: 4197-4204.
- [3] Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. BDNF and memory formation and storage. *Neuroscientist* 2008; 14: 147-156.
- [4] Cammarota M, Bevilaqua LR, Medina JH, Izquierdo I. ERK1/2 and CaMKII-mediated events in memory formation: is 5HT regulation involved? *Behav Brain Res* 2008; 195: 120-128.
- [5] Alvarez EO. The role of histamine on cognition. *Behav Brain Res* 2009; 199: 183-189.
- [6] Alvarez EO, Ratti SG. About learning, memory, and neural circuits: an approaching to the cognitive processes in living systems. *Am J Neuroproc Neuroregen* 2010; 2: 18-29.
- [7] Pontecorvo MJ, Sahgal A, Steckler T. Further developments in the measurements of working memory in rodents. *Cogn Brain res* 1996; 3: 205-213.
- [8] Shen Y, Specht SM, De Saint Ghislain I, Li R. The hippocampus: a biological model for studying learning and memory. *Prog Neurobiol* 1994; 44: 485-496.
- [9] Brunelli M, García-Gil M, Mozzachiodi R, Scuri R, Zaccardi ML. Neurobiological principles of learning and memory. *Arch Italliennes Biologie* 1997; 135: 15-36.
- [10] Murray E, Gaffan D. Removal of the amygdala plus subjacent cortex disrupts the retention of both intramodal and crossmodal associative memories in monkeys. *Behav Neurosci* 1994; 108: 494-500.

- [11] McGaugh JL, Introini-Collison IB, Cahill LF, Castellano C, Dalmaz C, Parent MB, Williams CL. Neuromodulatory systems and memory storage: role of the amygdala. *Behav Brain Res* 1993; 58: 81-90.
- [12] Eichenbaum H, Otto T. The hippocampus-what does it do? *Behav Neural Biol* 1992; 57: 2-36.
- [13] Izquierdo I, Medina JH, Vianna MRM, Izquierdo LA, Barros DM. Separate mechanisms for short- and long-term memory. *Behav Brain Res* 1999; 103: 1-11.
- [14] Holdstock JS, Mayes AR, Isaac CL, Gong Q, Roberts N. Differential involvement of the hippocampus and temporal lobe cortices in rapid and slow learning of new semantic information. *Neuropsychologia* 2002; 40: 748-768.
- [15] Squire LR, Bayley PJ. The neuroscience of remote memory. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17: 185-196.
- [16] Alvarez EO, Banzan AM. Ventral hippocampus glutamate receptors in the rat: possible involvement in learning mechanisms of an active avoidance response. *J Neural Transm* 1999; 106: 987-1001.
- [17] Alvarez EO, Banzan AM. Functional regional distribution of histamine receptors in the rat hippocampus: modulation of learning of an active avoidance response. *J Neural Transm* 2001; 108: 1249-1261.
- [18] Sutherland RJ, McDonald RJ. Hippocampus, amygdala, and memory deficits in rats. *Behav Brain Res* 1990; 37: 57-79.
- [19] Schmajuk NA, DiCarlo JJ. Stimulus configuration, classical conditioning, and hippocampal function. *Psychol Rev* 1992; 99: 268-305.
- [20] Volpe BT, Davis HP, Towle A, Dunlap WP. Loss of hippocampal CA1 pyramidal neurons correlates with memory impairment in rats with ischemic or neurotoxin lesions. *Behav Neurosci* 1992; 106: 457-464.

- [21] Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 1992; 99: 195-231.
- [22] Horel JA. Some comments on the special cognitive functions claimed for the hippocampus. *Cortex* 1994; 30: 269-280.
- [23] Ridley RM, Baker HF, Harder JA, Pearson C. Effects of lesions of different parts of the septo-hippocampal system in primates on learning and retention of information acquired before or after surgery. *Brain Res Bull* 1996; 40: 21-32.
- [24] Chun MM, Turk-Browne NB. Interactions between attention and memory. *Curr Opin Neurobiol* 17: 177-184, 2007.
- [25] Jager G, Van Hell HH, De Win MM, Kahn RS, Van den Brink W, Van Ree JM, Ramsey NF. Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 289-297.
- [26] Diehl F, Furstenau de Oliveira L, Sanchez G, Camboim C, de Olivera Alvares L, Lanziotti VB, Cervenasky C, Kornisiuk E, Jerusalinky D., Quillfeldt JA. Facilitatory effect of the intra-hippocampal pre-test administration of MT3 in the inhibitory avoidance task. *Behav Brain Res* 2007; 177: 227-231.
- [27] Hartley T, Bird CM, Chan D, Cipolotti L, Husain M, Vargha-Khadem F, Burgess N. The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans. *Hippocampus* 2007; 17: 34-48.
- [28] Livingston RB. Sensorial processing, in: *Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice*, Beck JB (Editor), 12th edition, Section 9, Chapter 62, William and Wilkins, 1991.
- [29] Glenberg AM. What memory is for. *Behav Brain Sci* 1997; 20: 1-55.
- [30] Woolf NJ. A structural basis for memory storage in mammals. *Prog Neurobiology* 1998; 59-77.

- [31] Martinez JL, Derrick BE. Long-term potentiation and learning. *Annu Rev Psychol* 1996; 47: 173-203.
- [32] Eichenbaum HB. Learning and memory: brain systems, in Squire LR, Bloom FE, McConnell SK, Roberts JL, Spitzer NC, Zigmond MJ (Editors), *Fundamental Neuroscience*, 2<sup>o</sup> edition, pp.1299-1327, Academic Press, 2003.
- [33] Steckler T, Muir JL. Measurement of cognitive function: relating rodent performance with human minds. *Cogn Brain Res* 1996; 3: 299-308.
- [34] McGaugh JL. Time-dependent processes in memory storage. *Science* 1996; 153: 1351-1359.
- [35] Gold PE, McGaugh JL. A single trace, two process view of memory storage processes. In: Deutsch D, Deutsch JA (Editors), *Short-term Memory*, Academic Press, New York, pp 355-378, 1975.
- [36] Alvarez EO, Banzan AM. Hippocampus and learning: possible role of histamine receptors. *Medicina (Bs As)* 1996; 56: 155-160.
- [37] Alvarez EO, Banzan AM. Effects of localized histamine microinjections into the hippocampal formation on the retrieval of a one-way active avoidance response in rats. *J Neural Transm* 1995; 101: 201-211.
- [38] Alvarez EO, Banzan AM. Hippocampal histamine receptors: possible role on the mechanisms of memory in the rat, II. *J Neural Transm* 1996; 103: 147-156.
- [39] Alvarez EO, Ruarte MB, Banzan AM. Histaminergic systems of the limbic complex on learning and motivation. *Behav Brain Res* 2001; 124: 195-202.
- [40] Dere E, Huston JP, De Souza Silva MA. The pharmacology, neuroanatomy and neurogenetics of one-trial object recognition in rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31: 673-704.

- [41] Meneses A. Stimulation of 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptors or 5-HT uptake inhibition: short- and long-term memory. *Behav Brain Res* 2007; 184: 81-90.
- [42] Wood ER, Dudchenko PA, Eichenbaum H. The global record of memory in hippocampal neuronal activity. *Nature* 1999; 397: 613-616.
- [43] Davis H. Transitive inference in rats (*Rattus norvegicus*). *J Comp Psychol* 1992 ; 106: 342-349.
- [44] Maxwell JP, Masters RSW, Eves FF. The role of working memory in motor learning and performance. *Consciousness Cog* 2003; 12: 376-402.
- [45] Tavares MCH, Tomaz C. Working memory in capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Behav Brain Res* 2002; 131: 131-137.
- [46] Barnes CA. Spatial learning and memory processes: the search for their neurobiological mechanisms in the rat. *Trends Neurosci* 1988; 11: 163-169.
- [47] Wolfman C, Fin C, Dias M, Bianchin M, Da Silva RC, Schmitz PK, Medina JH, Izquierdo I. Intrahippocampal or intraamygdala infusion of KN62, a specific inhibitor of Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase II, causes retrograde amnesia in the rat. *Behav Neural Biol* 1994; 61: 203-205.
- [48] Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 11-21.
- [49] Milner B. Amnesia following operation on the temporal lobe. In: Whitty CWM and Zang OL (Editors), *Amnesia*, London: Butterworth & Co., pp109-133, 1966.
- [50] Atkinson RC, Shrifin RM. Human memory: a proposed system and its control processes. In: KW Spence and JT Spence (Editors), *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*, Vol 2, Academic Press, New York, pp89-195, 1968.
- [51] Baddeley AD. Working memory. *Science* 1992; 255: 556-559.

- [52] Ericsson KA, Kintsch W. Long-term working memory. *Psychol Rev* 1995; 102: 211-245.
- [53] Funahashi S, Kubota K. Working memory and prefrontal cortex. *Neurosci Res* 1994; 21: 1-11.
- [54] Wagar BM, Dixon MJ. Past experience influences object representation in working memory. *Brain Cogn* 2005; 57: 248-256.
- [55] Baddeley AD, Hitch G. Working memory. In: GH Bower (Editor), *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*, Vol 8, Academic Press, New York, pp 47-89. 1974.
- [56] Baddeley AD. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Neurosci* 2000; 4: 417-423.
- [57] Zimmer HD. Visual and spatial working memory: from boxes to networks. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1373-1395.
- [58] Honing WK. Studies of working memory in the pigeon. En: Hulse SH, Fowler H, Honing WK (Editors), *Cognitive Processes in Animal Behavior*, Lawrence Erlbaum. Hillsdale, N.J., pp. 211-248, 1978.
- [59] Olton DS, Becker JT, Handelmann GE. Hippocampus, space, and memory. *Behav Brain Sci* 1979; 2: 313-365.
- [60] Zola-Morgan S, Squire LR. Neuroanatomy of memory. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 547-563.
- [61] Dusek JA, Eichenbaum H. The hippocampus and memory for orderly stimulus relations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7109-7114.
- [62] Henke K, Buck A, Weber B, Wieser HG. Human hippocampus establishes associations in memory. *Hippocampus* 1997; 7: 249-256.
- [63] Squire LR, Zola-Morgan S, Clark RE. Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nature Rev Neuroscience* 2007; 8: 872-883.

- [64] Eichenbaum HB. Declarative memory: insights from cognitive neurobiology. *Annu Rev Psychol* 1997; 48: 547-572.
- [65] Blakemore C. *Mechanics of the mind*, Cambridge MA, Cambridge University Press, 1977.
- [66] Warrington EK, Weiskrantz L. A new method of testing long-term retention with special reference to amnesic patients. *Nature* 1968; 217: 972-974.
- [67] Warrington EK, Weiskrantz L. Further analysis of the prior learning effect in amnesic patients. *Neuropsychologia* 1978; 16: 169-177.
- [68] Warrington EK, Weiskrantz L. The amnesic syndrome . Consolidation or retrieval? *Nature* 1970; 228: 628-630.
- [69] Warrington EK, Weiskrantz L. The effect of prior learning on subsequent retention in amnesic patients. *Neuropsychologia* 1974; 12: 419-428.
- [70] Patterson K, Nestor PJ, Rogers TT. Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature Rev Neuroscience* 2007; 8: 976-987.
- [71] Horton JC. The central visual pathways. In *Adler's Physiology of the Eye*. Hart WM (Editor), St louis, Mosby Yearbook, 1992.
- [72] Tulving E. In *Organization of Memory*, Tulving E and Donaldson W (Editors), pp 381-403, Academic Press, New York, 1972
- [73] Henke K. A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nature Rev Neurosci* 2010; 11: 523-532.
- [74] Kandel ER, Kupfermann I, Iversen S. Learning and memory, in *Principles of Neural Science*, 4th edition, Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Editors), pp1209-1226, McGraw Hill, 2000.
- [75] Byrne JH, Baxter DA, Buonomano DV, McCleary LJ, Eskin A, Goldsmith JR, McClendon E, Nazif FA, Noel F, Scholz P. Neural and molecular bases of

nonassociative and associative learning in *Aplysia*. *Ann NY Acad Sci* 1991; 627: 124-149.

[76] Kato T, Erhard P, Takayama Y, Strupp J, Le TH, Oganawa S, Ugurbil K. Human hippocampal long-term sustained response during word memory processing. *Neuroreport* 1998; 9: 1041-1047.

[77] Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV. Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature* 1997; 386:608-611.

[78] Perani D, Schnur T, Tettamanti M, Gorno-Tempini M, Cappa SF, Fazio F. Word and picture matching: a PET study of semantic category effects. *Neuropsychologia* 1999; 37: 293-306.

[79] Farah M. *Visual Agnosia*, Cambridge, MA, MIT Press, 1990.

[80] Devinsky O, Farah MJ, Barr WB. Visual agnosia (Chapter 21). *Handbook of Clinical Neurology* 2008; 88: 417-427.

[81] Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1991; 1: 103-116.

[82] Dere E, Kart-Teke E, Huston JP, De Souza Silva MA. The case for episodic memory in animals. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 1206-1224.

[83] Dere E, Huston JP, De Souza Silva MA. Episodic-like memory in mice: simultaneous assesment of object, place and temporal order memory. *Brain Res Protocol* 2005; 16: 10-19.

[84] Dere E, Zlomuzica A, Huston JP, De Souza Silva MA. Animal episodic memory. In *Handbook of Episodic Memory* 18. Dere E, Easton A, Nadel L, Huston JP (Editors), *handbook of Behavioural Neuroscience Series*, Elsevier, 2008.

## Figuras

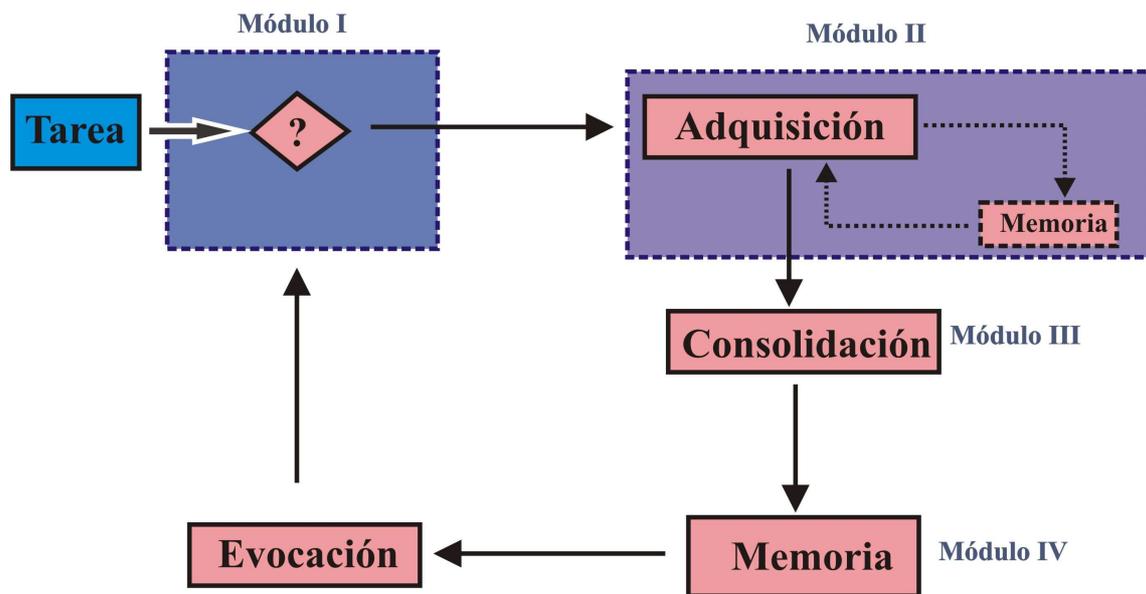


Figura 1: Diagrama simplificado del "Circuito Neural del Aprendizaje" que se supone localizado en las regiones cerebrales de aprendizaje, constituyendo el mecanismo básico común responsable de generar una memoria. La unidad funcional se organiza en tres procesos principales: (1) adquisición, (2) consolidación y (3) evocación que la evidencia experimental respalda como independientes. Cada uno de estos procesos se postula que ocurre en módulos. No es necesario que éstos tengan que ocupar el mismo sitio físico. El mecanismo de aprendizaje se visualiza como una información de entrada en un conjunto de pistas contextuales identificadas como "tarea". Se efectúa una comparación entre la información de entrada y la información evocada en el módulo I. Si la información de entrada no coincide con la evocada, o no existe un recuerdo idéntico del almacén de memorias, los datos de la tarea pasan a la etapa siguiente, la adquisición (módulo II). La adquisición genera una memoria inestable que se conservará como memoria si el proceso de consolidación termina completamente. Si así ocurre, los datos originales son guardados como memoria (módulo IV). Todo el mecanismo se puede repetir cuando una información "nueva" o desconocida llega al módulo I; de lo contrario, la memoria es evocada. Para mayores detalles, por favor leer el texto. Tomado de las referencias (5, 6).

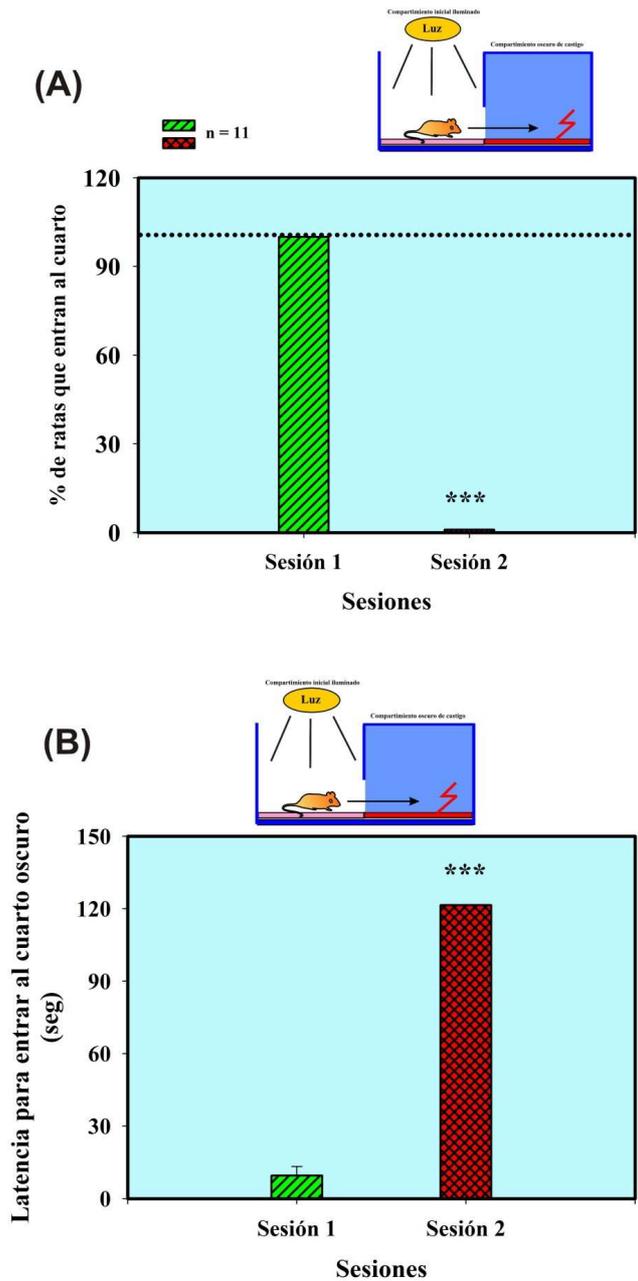
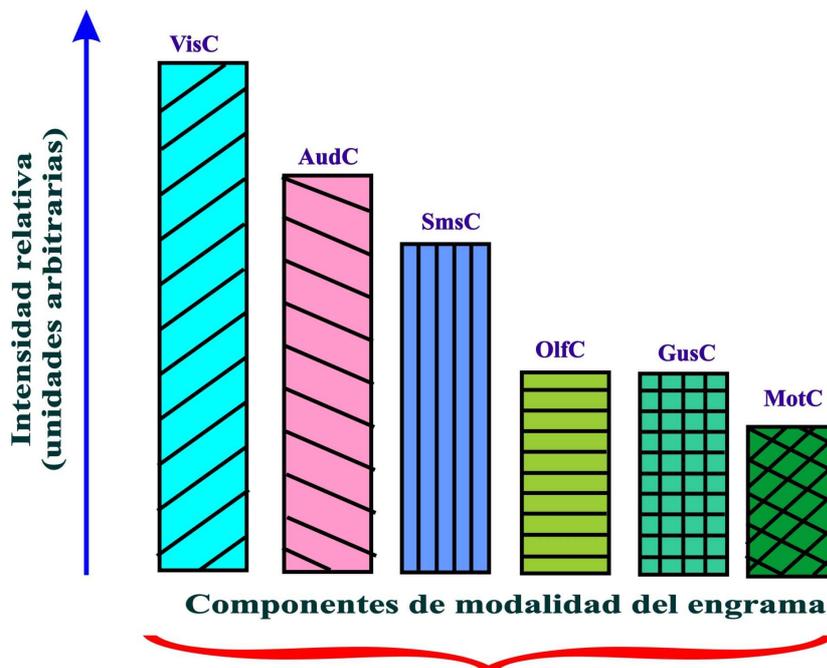


Figura 2: Número de ensayos en una sesión como criterio de clasificación de “tipos” de memoria. Los modelos del aprendizaje de tareas condicionadas en general requieren de mayores repeticiones para consolidar la tarea. Sin embargo, esto parece estar más relacionado con la complejidad de la misma que con el acondicionamiento propiamente tal. En el caso del aprendizaje de una respuesta de evitación pasiva, como se muestra en (A) y (B), es necesario solo un ensayo en la sesión 1 para adquirir y consolidar la tarea. En cambio, con el mismo paradigma pero con tareas más complejas como aprender a relacionar un tono de ultrasonido con varias otras condiciones en una caja de evitación, el número de ensayos debe aumentarse (8 o más) para consolidar la tarea (Ver texto). En (A) y (B) el animal debe aprender solamente que el cuarto oscuro para evitar la iluminación es un sitio de riesgo y no debe entrar. Esta tarea se considera conformada solamente por un solo ítem [Alvarez & Ratti, resultados no publicados]. \*\*\*  $p < 0.001$  respecto de la sesión 1.



**Figura 3:** Representación esquemática del engrama vectorial unitario de la memoria. Se especula que la tarea o los datos que van a ser aprendidos se codifican en una traza virtual constituida por todos los componentes sensoriales que llegan al cerebro. Este conjunto se comporta como una unidad en el sentido que siempre incorpora toda la información de la modalidad que está contenida en la tarea. Cada uno de estos componentes se procesa por circuitos neurales que selectivamente codifican la modalidad de la información sensorial de entrada. Se postula que el engrama es plástico y la proporción o la intensidad de la información (representada por la altura de las columnas en la figura) puede cambiar con el tiempo o ser distinta en otros sistemas biológicos. Dado que el hombre es esencialmente visual, se ha supuesto que la “intensidad” o la fuerza de los datos de entrada ocupa el score más alto en una escala de unidades arbitrarias, comparado con la “fuerza” de las otras modalidades. No obstante, en situaciones especiales, ceguera por ejemplo, la proporción relativa puede modificarse drásticamente. Para formar una memoria estable, el engrama se descompone en las diferentes modalidades que son almacenadas en cada uno de los circuitos neurales apropiados para procesar esta información en el cerebro. De esta forma, la memoria no se conserva como una unidad indivisible. El recordar necesita que sea indispensable una fase de “reconstrucción”. En algunos casos, este proceso de reconstitución falla y el sujeto evoca una información parcial. Abreviaturas: VisC = información del componente visual, AudC = información del componente auditivo, SmsC = información del componente somato-sensorial, OlfC = información del componente olfativo, GusC = información del componente gustativo, MotC = información del componente motor. Adaptado de la referencia [6]

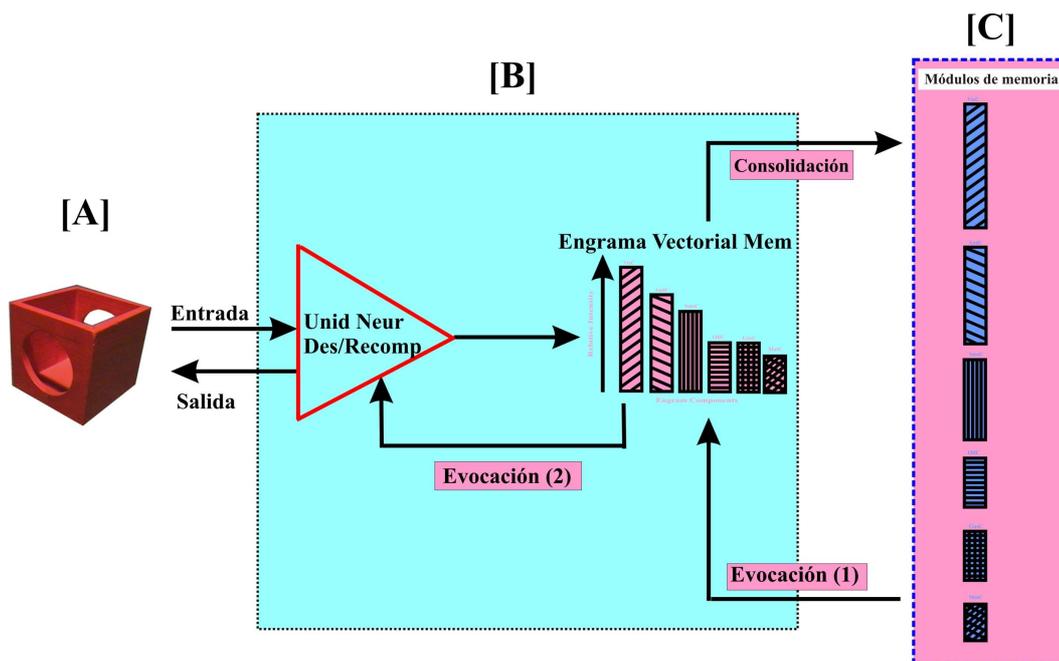


Figura 4: Representación hipotética del proceso neural mediante el cual el engrama unitario vectorial de la memoria codifica, consolida y recuerda una tarea en particular. En el ejemplo de la figura, la tarea consiste en reconocer un objeto (A). Toda la información cognitiva se transfiere a una unidad neural que la codifica procesando el contenido informático de los distintos elementos modulares como se explica en el texto (B). La consolidación (C) se efectúa almacenando cada información modular en los circuitos neuronales específicos para el módulo. La evocación de la tarea requerirá la recuperación de la información contenida en los módulos en el engrama (evocación 1). A partir de esta reconstrucción, se regenera la memoria original (evocación 2). Si ocurre una destrucción selectiva de los circuitos nerviosos afectando algún módulo, la evocación de la tarea será parcial porque la reconstrucción del engrama es incompleta. En algunas ocasiones, se pueden cometer errores en esta etapa y el resultado será igual al mencionado anteriormente. En otras, estos errores pueden introducir información nueva que no estaba presente originalmente en la tarea original y como consecuencia el engrama aparece distorsionado, como por ejemplo cuando los sujetos en las pruebas de memoria "inventan" características inexistentes. La reconstrucción, decodifica la información del engrama para reconstituir la tarea original (el reconocimiento de la imagen y de su entorno en este ejemplo). Unid Neur/Des Recomp = unidad neural de descomposición y recomposición del engrama. Tomado y adaptado de la referencia [6].