

EL CEREBRO COMO MÁQUINA PARA APRENDER, RECORDAR Y OLVIDAR

Agnès Gruart i Massó

*División de Neurociencias, Universidad Pablo de Olavide,
Ctra. de Utrera, km. 1, 41013-Sevilla (España)*
agrumas@upo.es

ABSTRACT: *The brain is the organ responsible for two noticeable abilities, to think and to behave, the two of which are dependent on the capability to learn and to store the acquired information. The evident advances of the Neurosciences in the past few years has allowed the discovery of the mechanism underlying those processes, but many other aspects still wait for a discovery. Reasonable information is available on neuronal architecture and neuronal connecting processes, as well as on cerebral structures related with the generation and storage of the different types of memory. These findings have opened a path for the developing of drugs related to those neural processes. On the other hand, science fiction and media influences have potentiated the survival of several legends regarding the nervous system extraordinary capabilities: from considering the brain as a computer to accepting that it is a plastic structure with unlimited capabilities.*

KEY WORDS: *Memory, amnesia, neural plasticity, synapses, neuroactive drugs.*

THE BRAIN AS A MACHINE TO LEARN, TO REMEMBER AND TO FORGET

RESUMEN: El cerebro es el órgano responsable de dos grandes habilidades, pensar y actuar, las cuales requieren de la capacidad de aprender y de recordar la información adquirida. El gran avance de las Neurociencias en los últimos años ha permitido conocer algunos de los mecanismos que subyacen a estos procesos, pero quedan aún muchos aspectos por descubrir. Se conoce la estructura neuronal y muchos de los mecanismos de comunicación entre neuronas y se han identificado algunas estructuras relacionadas con la elaboración y almacenamiento de los diferentes tipos de memoria. Esto ha animado al desarrollo de fármacos que puedan incidir positivamente sobre estos procesos. La ciencia ficción por un lado, y la presión mediática por el otro, han hecho que perduren algunas leyendas acerca de las extraordinarias capacidades del sistema nervioso: desde aceptar que el cerebro es como un ordenador a pensar que es de una estructura plástica con capacidades prácticamente ilimitadas.

PALABRAS CLAVE: Memoria, amnesia, plasticidad neuronal, sinapsis, neurofármacos.

"Pese a la imaginación que los escritores de relatos fantásticos y todo Hollywood pone en el caso, nunca nadie imaginó una emoción en los marcianos que no esté ya presente en nuestro catálogo [...] las emociones son personales y experienciables, pero no podemos imaginar en los demás nada que nosotros no seamos también capaces de sentir."

José María Delgado-García, 2004

1. INTRODUCCIÓN

Las Neurociencias han realizado espectaculares avances en las últimas décadas con el objetivo de desentrañar las características del sistema nervioso como responsable de cualquier comportamiento realizado por cada especie animal, incluida la humana.

Para empezar, existe un cierto consenso en que las capacidades conductuales dependen, en parte, de la carga genética de un individuo y, en parte, de las características del ambiente en el que éste se desarrolla y ubica. El peso de la carga genética disminuye con la duración del ciclo vital. Así, un grillo que tiene un ciclo vital corto (alrededor de cinco meses) presenta una capacidad limitada de

aprendizaje, de manera que su repertorio de canto, conducta de cortejo y apareamiento, etc., están prácticamente limitados a sus características genéticas. Sin embargo, un pájaro como el canario, con un ciclo vital bastante más largo (alrededor de 12 años), y que comparte el tiempo de su desarrollo con sus progenitores y otros adultos, tiene la posibilidad de modificar algunas de sus conductas a través del aprendizaje. En el caso de las personas, el ciclo vital es muy largo (alrededor de 75 años) y, especialmente extenso en las etapas infantil y de adolescencia, por lo que, a la características comportamentales heredadas se puede añadir una importante influencia del medio físico y social que envuelve al individuo.

El peso que la genética y el ambiente imprimen sobre el comportamiento humano también varía en las distintas etapas vitales. En general, los niños y adolescentes son más vulnerables al ambiente físico y social que sus mayores, mientras que, una vez adultos, en su carácter sobresalen las características heredadas. Al margen de los avances científicos, existe una percepción social de la relevancia de estas influencias. Por ejemplo, los pedagogos y educadores creen que el comportamiento futuro de un individuo depende en gran medida del ambiente (es decir, de su trabajo), mientras que los padres creen que el mayor peso recae en los genes (es decir, en los suyos).

Al margen de las habilidades innatas desarrolladas por un individuo, el comportamiento puede ser adquirido a través del aprendizaje, que es la capacidad de formar nuevas conductas a través de la experiencia, lo que permite la adaptación a nuevas situaciones ambientales y sociales. En todos los casos, se debe tener en cuenta que cualquier capacidad para desarrollar una nueva conducta vendrá limitada por las posibilidades del cerebro del individuo. La ciencia ficción presenta hombres voladores, como *Superman*; pero el ser humano no puede volar. Esta limitación no es sólo por el hecho de no poseer alas o cualquier otro sistema de propulsión por el aire, sino que, principalmente, porque el cerebro humano no tiene los circuitos neuronales necesarios para producir el vuelo, como sí los tiene para andar o nadar.

La adquisición de comportamientos sencillos puede realizarse mediante diversas formas básicas de aprendizaje, mientras que los comportamientos más complejos se adquieren por múltiples combinaciones de estas formas sim-

ples. A través del aprendizaje perceptivo se pueden identificar las características de un objeto, o de una persona. Así, se puede reconocer un piano por su forma o por el sonido que emite al tocarlo el pianista y se puede reconocer incluso sin estar acompañado por la imagen visual, a través de una grabación. El aprendizaje perceptivo puede extenderse a aprendizaje motor si se requiere una acción; por ejemplo, aprender a tocar el instrumento mencionado.

El aprendizaje asociativo es también una forma básica de aprendizaje que requiere o bien la asociación entre dos estímulos (condicionamiento clásico o pavloviano) o bien la asociación entre una respuesta y sus consecuencias (condicionamiento operante o instrumental). El *condicionamiento clásico* fue descrito por Iván P. Pavlov a finales del siglo XIX, a partir de una serie de conocidos experimentos en los que se demostró que se podía asociar el sonido de un diapasón a la presencia de comida, de manera que un perro empezaba a salivar con la mera presencia del sonido y antes de que la comida llegara a su boca. El aprendizaje mediante *condicionamiento instrumental* es mucho más diverso y flexible ya que se aprende, en situaciones concretas, que una determinada conducta es reforzada de forma positiva o negativa. La probabilidad de que se incremente la frecuencia de dicha conducta aumenta en el primer caso y disminuye en el segundo. El aprendizaje asociativo está limitado a factores biológicos y a las características del cerebro, de manera que no se puede producir asociación de dos estímulos cualquiera que se encuentren en el ambiente. Además, la naturaleza de los refuerzos no es universal y depende de la situación y de las preferencias del individuo. El olor a gasolina puede ser desagradable para muchas personas o puede ser muy agradable para aquella que le recuerda cuando siendo niño su padre le permitía acompañarle en el taller mecánico donde trabajaba y jugar con las herramientas. A menudo, en los anuncios publicitarios se presenta una asociación entre el producto que se quiere recomendar y estímulos que se consideran placenteros para los posibles usuarios y compradores.

El aprendizaje relacional es una de las formas más complejas de aprendizaje básico y supone el reconocimiento de objetos, su localización espacial y la secuencia de acontecimientos que tiene lugar en una determinada situación. Se puede aprender a tocar el piano, pero, además, se puede hacer con estilos, y en situaciones, muy diferentes.

Para poder aprender se requiere la capacidad de memorizar, que es el proceso por el cual el conocimiento adquirido se codifica, se almacena y queda disponible para su recuperación en el momento preciso. La memoria es crítica tanto para la supervivencia como para la creación de una identidad personal. Según su duración, se habla de *memoria a corto plazo*, que es inmediata o dura pocos minutos, y de *memoria a largo plazo*, si queda almacenada por un tiempo considerable. El proceso de convertir la memoria de corto plazo en largo plazo se conoce como *consolidación*.

Por su contenido, la memoria se clasifica como *declarativa* (o explícita, o episódica) si puede relatarse verbalmente; por ejemplo, la descripción de una serie de sucesos acaecidos en el pasado. A su vez, la memoria se denomina *implícita* (o no declarativa) si se muestra a través de actuaciones sin necesidad de relato verbal; por ejemplo, interpretar la Sonata para piano n.º 17, de Beethoven. La memoria explícita es muy flexible e involucra la asociación de múltiples aspectos, lo que puede dar pie a la fabulación en el relato. Por el contrario, la memoria implícita es más rígida y estrechamente conectada con el estímulo original por el que tuvo lugar. Si el intérprete no recuerda la pieza aprendida o confunde algún movimiento al tocarla, el error va a ser identificado por los oyentes que la conozcan. En general, es más fácil hacer creíble una historia descrita o apoyada en el diálogo que con meras acciones.

La *memoria emocional no consciente* de eventos dolorosos permite reconocer y responder apropiadamente a los hechos reales, tanto en ambientes naturales como sociales. La *memoria episódica* de eventos, que involucra la experiencia personal, es necesaria para la conectividad psicológica y la contigüidad que ofrece la sensación de persistir a través del tiempo, como una misma persona. Otras formas de memoria incluyen la *memoria de procedimiento no consciente*, que permite realizar tareas motoras básicas, que permiten recuperar tanto conceptos como hechos. La *memoria semántica* y la *episódica* son dos formas de memoria declarativa, que permiten recordar hechos y eventos. Finalmente, la *memoria de trabajo* es una versión reducida de la memoria declarativa que se requiere para tareas cognitivas complejas, como el razonamiento y la toma de decisiones (Glannon, 2007). Las categorías que se utilizan para clasificar la memoria resultan convenientes para objetivar el estudio; sin embargo, en la vida actual raramente actúan de forma independiente (Walker y Stic-

gold, 2004). Por ejemplo, para la adquisición del lenguaje se requiere una combinación de fuentes de memoria, que van desde la memoria no declarativa a programas motores adecuados para articular el habla o, incluso, la memoria de normas y estructuras gramaticales, a través de la memoria declarativa, para la selección de las palabras.

La pérdida de la memoria se denomina amnesia y se considera un proceso patológico cuando la misma se produce de forma severa o en adultos jóvenes, de manera que incapacita a la persona para mostrar un comportamiento normal. La pérdida de memoria ha fascinado al mundo literario y cinematográfico, puesto que permite desarrollar numerosas y complejas tramas. Un ejemplo claro es el protagonizado por Guy Pierce en la película "Memento" aquejado de una amnesia retrógrada, que le obliga a realizar notas, fotografías y tatuajes repetidamente para sustituir la memoria que le falta. Un ejemplo actual es la película estrenada recientemente con el título de "El ultimátum de Bourne", que cierra una trilogía inspirada en el amnésico personaje creado por el escritor Robert Ludlum y que está interpretada por Matt Damon.

2. CONSTRUYENDO UNA MÁQUINA DE PENSAR Y DE ACTUAR PERFECTA..., O CASI

El cerebro es un órgano que ha evolucionado de forma precisa hacia sus dos grandes capacidades: pensar y actuar. *Pensar* es el acto de producir actividad mental, o pensamientos, los cuales pueden tener contenidos muy diversos (creativos, abstractos, artísticos). La actividad mental no supone necesariamente el desarrollo de actos motores o comportamientos, pero como éstos, es también el resultado de la actividad cerebral.

A pesar de que el cerebro es la fuente de producción del pensamiento y el comportamiento, durante muchos años esta capacidad se adjudicó a otros órganos, entre ellos el corazón. Aún en la actualidad se apela al corazón para indicar sensaciones, como el amor o el dolor, a pesar de que se ubican en distintas estructuras del sistema nervioso. De hecho, las cajas de bombones que se regalan en el día de San Valentín (patrón de los enamorados) deberían tener forma de sistema límbico más que de corazón (ver Delgado-García, 2008).

El sistema nervioso está dotado de una estructura y función que, aunque no del todo conocida hasta la fecha, le ha proporcionado a cada especie de una valiosa herramienta que le permite adaptarse con gran precisión en el entorno en el que se ubica.

El cerebro está constituido por dos clases de células: las neuronas y las células gliales. La *neurona* es la célula característica del sistema nervioso. La neurona se compone generalmente de tres partes: dendritas (arborización, en griego), soma (o cuerpo neuronal), donde se ubica el núcleo celular y axón (o cilindroeje), que es la prolongación mediante la cual cada neurona contacta con otros cuerpos neuronales (Figura 1). Las células gliales (glia: cemento, en griego) cumplen funciones de sostén del tejido nervioso, así como otras funciones nutricionales y de facilitación de la comunicación neuronal. Las neuronas presentan una vistosa diversidad morfológica si se las compara con la estructura de las células que componen otros órganos y tejidos, como la piel, el páncreas, o el corazón. Esta variedad morfológica se acompaña de una gran diversidad en la capacidad funcional, lo que proporciona múltiples posibilidades, no tanto de realizar comportamientos distintos, sino de realizarlos con un alto grado de precisión.

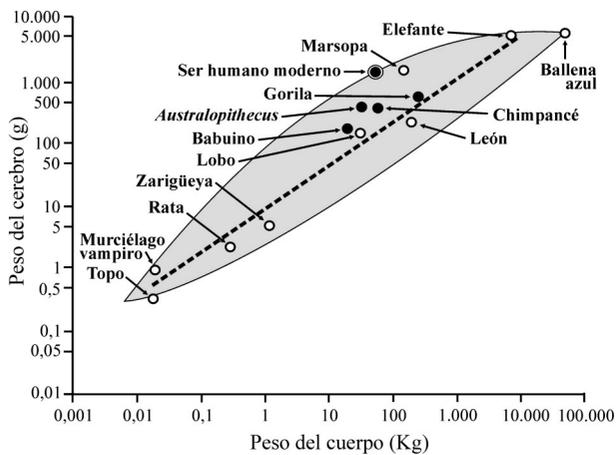
El ser humano muestra ciertas capacidades diferenciales con el resto de especies, aunque numerosos animales pueden aventajarle en habilidades motoras o sensoriales. Por ejemplo, un murciélago puede percibir ultrasonidos y algunas serpientes pueden detectar radiaciones infrarrojas, posibilidades sensoriales con las que no cuenta el hombre. La ventaja más evidente del cerebro humano radica en sus habilidades de tipo intelectual, como el pensamiento abstracto, lo que se asume que es debido a la mayor encefalización del ser humano actual, el *Homo sapiens* (Figura 2). La principal diferencia entre los cerebros de especies diferentes no radica ni en la estructura de las neuronas ni en sus funciones básicas, que es muy similar, sino en el número de neuronas de cada tipo, así como en el tamaño de sus cuerpos celulares y en la complejidad de sus interconexiones.

El cerebro humano contiene unas 1.0^{12} neuronas, que representa un número ciertamente difícil de valorar. Si cada neurona tuviese el tamaño de un grano de arena (aproximadamente 1 mm^2), en 1 mm^3 cabrían 10^9 granos de arena, lo que pesaría casi una tonelada. Hasta conseguir los 1.0^{12} granos de arena se necesitarían mil toneladas, que es equivalente a 20 vagones de tren repletos de granos de arena.

Figura 1. Fotografía de varias neuronas de la corteza del cerebelo. Las estructuras redondeadas corresponden a los somas neuronales de los que emanan varios filamentos que son las dendritas. El axón, por su pequeño diámetro, es de difícil visualización. La fotografía se ha realizado en la División de Neurociencias de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.



Figura 2. Gráfica del índice de encefalización en varias especies de mamíferos. El índice de encefalización se halla indicando el peso del cerebro de diversas especies en función del peso total de su cuerpo, ambos representados en la figura en valores logarítmicos. La línea pespunteada es la recta de regresión que señala la relación esperada según los valores medios registrados en distintas especies de mamíferos. Los círculos negros indican los primates y los círculos blancos mamíferos no primates. Todos los animales cuyos valores están por encima de la recta de regresión tienen un nivel de encefalización superior al esperado, mientras que los que están por debajo tienen un nivel de encefalización inferior al predicho. El ser humano tiene el mayor nivel de encefalización por presentar la máxima distancia a la recta de regresión por encima de la misma.



Asimismo, las neuronas están densamente interconectadas a través de sus axones. Si cada neurona puede tener una media de 10^3 contactos con otras neuronas y puede recibir un número similar, se obtiene un total de 1.0^{15} contactos entre neuronas en un cerebro humano. Si aceptamos, además, que cada axón neuronal tiene un diámetro medio de 0,01 mm, tenemos que el grosor del cable que conecta todas las neuronas es ¡mayor que el diámetro de la Tierra! (Delgado-García, 2000, 2008).

Esta imbricada maquinaria es capaz de procesar la información sensorial que le ofrece un determinado entorno y diseñar las órdenes motoras precisas para cada momento, amén de producir el pensamiento que caracteriza al ser humano. Este preciado organismo debemos suponer que debe estar especialmente protegido de agresiones internas y externas; y así es. Por una parte, está rodeado de huesos de gran dureza: el cráneo protege el encéfalo y la columna

vertebral a la médula espinal. Además, está inmerso en líquido (el líquido cefalorraquídeo) lo que constituye un excelente sistema de amortiguación de golpes. Por último, tiene una serie de membranas y estructuras que rodean el sistema nervioso, dificultando la entrada al mismo de sustancias potencialmente tóxicas.

A pesar de haber descrito al cerebro como un órgano casi perfecto, en la actualidad sabemos que esto no es del todo cierto, puesto que en numerosas ocasiones el cerebro "engaña". El sistema nervioso elabora la información al servicio del individuo que lo posee e intenta que esta información se procese del modo más rápido y fidedigno posible. Sin embargo, cuando carece de partes de la información puede inferirlas a partir de experiencias pasadas. Además, es importante recordar que las motivaciones de la persona, sus emociones y su aprendizaje previo también modulan la información percibida. Algunos de los ejemplos más ilustrativos de este punto se han conseguido mediante ilusiones ópticas. Por ejemplo, si se observa por primera vez la imagen de la Figura 3, cuesta distinguir algún objeto concreto en ella.

Figura 3. Ilusión óptica de una imagen incompleta o camuflada. La solución se encuentra en la Figura 9.



Si ahora se pasa a la última página del texto (Figura 9) se ve una imagen determinada contorneada que, a partir de ahora, será difícil dejar de ver en el mismo dibujo anterior (Figura 3). Otro ejemplo. En la parte de la izquierda de la imagen de la Figura 4, se puede identificar con mayor facilidad una joven o una anciana según la experiencia reciente o según el estado emocional del individuo. Y en la parte derecha se ven fácilmente un par de triángulos cuando en realidad estas figuras geométricas no están dibujadas al completo (esta ilusión óptica se conoce como el triángulo de Kanizsa). Así pues, el cerebro acepta con dificultad la falta de información y tiende a completarla de la manera más eficiente (y adaptativa) posible.

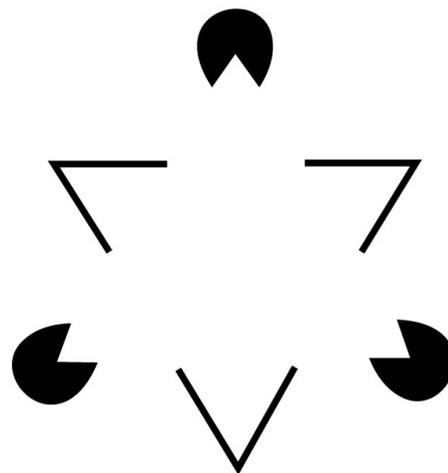
3. ¿DÓNDE SE GUARDAN LOS RECUERDOS?

A lo largo de la historia, ha habido alternancia de teorías acerca de si la memoria puede almacenarse en una única estructura cerebral o debe ser en varias. Posiblemente, se requieren varias estructuras para almacenar y recuperar la información correspondiente a los distintos tipos de

memoria, aunque estas estructuras podrían tener distinto nivel de relevancia.

Una de las áreas del cerebro claramente relacionadas con la capacidad de memorizar es el hipocampo y esta relación se encontró de forma muy evidente en un estudio clínico, el paciente H. M. Este paciente sufría fuertes crisis epilépticas debido a un accidente que sufrió siendo niño, por lo que decidieron extirparle las áreas cerebrales que se consideraban la fuente de la hiperexcitabilidad nerviosa; es decir, los lóbulos cerebrales de cada hemisferio cerebral, que contienen los hipocampos. Tras la cirugía, H. M. presentó una conducta relativamente normal, pero no podía retener durante más de un minuto información acerca de gentes, lugares y objetos. Como consecuencia de no poder transferir la memoria de corto a largo plazo, también perdió la capacidad de adquirir nuevos conocimientos de forma estable. El protagonista de "Memento" también debía fotografiar cada situación y anotar cada nombre, porque los olvidaba a los pocos minutos; incluso olvidó que ya se había vengado del asesino de su esposa y lo había matado. Una duda no del todo esclarecida es si la incapacidad de retener información es consciente; es decir, si se puede recordar que no se recuerda.

Figura 4. Ilusiones ópticas. En la parte izquierda de la imagen se puede ver o una joven o una anciana. En la parte derecha se observa el triángulo de Kanizsa. Los dos triángulos que se pueden visualizar son una construcción imaginaria del cerebro, puesto que en realidad no hay representado ningún triángulo.



El hipocampo se muestra más activo durante el recuerdo de memorias recientes que cuando se rememoran memorias remotas, aunque la diferencia se minimiza cuando se hace referencia a memorias recientes de vivencias que han impactado a la persona (Squire y Bayley, 2007). Con el tiempo, se produce una reorganización de las estructuras activas durante los procesos de memoria, disminuyendo la activación del hipocampo e incrementando la actividad en áreas de la neocorteza, la capa más externa del cerebro. Además, podría suceder que en las personas este proceso durara varios días o meses, aunque no años (Squire y Bayley, 2007).

En general, se observa que la expresión de la memoria tiempo después de producirse un aprendizaje se distribuye por diversas regiones corticales. Pero, se considera que no se trata de una transferencia literal desde el hipocampo a la neocorteza, sino que se produce a través de cambios graduales que incrementan la complejidad, distribución y conectividad a lo largo de múltiples regiones corticales. Por ejemplo, se ha encontrado que la inactivación focal de la corteza cingulada anterior o de la corteza prefrontal puede modificar la memoria remota pero no la reciente, lo que sugiere un papel de estas estructuras en la recuperación de la función ejecutiva o en el almacenamiento de la memoria. Otras estructuras de la corteza temporal pueden también ser almacenes de memoria (Squire y Bayley, 2007). La corteza prefrontal se ha relacionado estrechamente con la anticipación y el diseño de programas, así como la regulación de tareas, de forma efectiva.

La ejecución durante el aprendizaje depende del estado motivacional y emocional de la persona, de su grado de atención, de sus conocimientos previos, de sus receptores sensoriales y del estado de sus músculos, si se trata de un aprendizaje motor. En este sentido, se considera que el aprendizaje y la memoria son estados funcionales (y no procesos puntuales) que requieren posiblemente de numerosas estructuras nerviosas y de la correcta activación temporal de las mismas. Por tanto, además del hipocampo y de las estructuras neocorticales mencionadas, puede que participen otras estructuras del sistema límbico, como el núcleo amigdalino, por su relación con los aspectos emocionales, y los ganglios de la base y el cerebelo para los aspectos motores (implícitos) de la memoria.

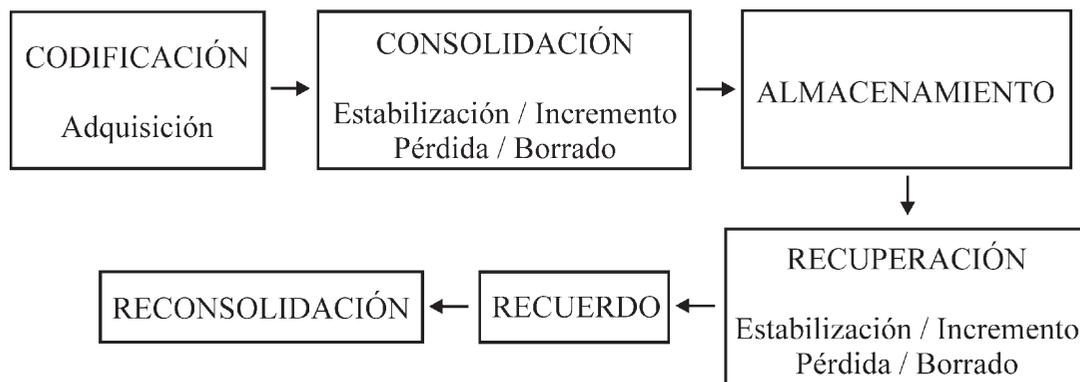
4. ¿CÓMO SE GUARDAN Y SE PIERDEN LOS RECUERDOS?

Los recuerdos no se guardan como una imagen fotográfica y, desde luego, no son una copia exacta de la información recibida. Durante el proceso de recuerdo se utilizan diversas estrategias cognitivas, como comparaciones, inferencias y suposiciones a fin de generar una memoria concreta y coherente (Kandel, Kupfermann e Iversen, 2000).

Cuando se requiere la memoria explícita para reproducir verbalmente un hecho vivido, aunque no se quiera confabular, éste se modifica y completa para que resulte coherente y se rellena, además, con información irreal, o imaginada, almacenada de forma inconsciente. Los testigos de un delito ofrecen versiones distintas del mismo hecho sin intención de mentir o modificar su recuerdo; en realidad, tienen perspectivas diferentes y establecen sus propias asociaciones y emociones respecto a lo vivido.

Para facilitar los estudios sobre la memoria explícita y su comprensión, ésta se ha dividido en un determinado número de fases que utilizan distintos procesos cerebrales y que supone diferentes características y requerimientos (Figura 5). En la primera etapa de la formación de la memoria explícita, se produce la *codificación de la información* y es de vital importancia la motivación del individuo. A continuación, ocurre el proceso de *consolidación* y en esta fase, normalmente, se involucra la expresión de genes y/o de sus productos, las proteínas. El tercer proceso consiste en activar los mecanismos de *almacenamiento a largo plazo*, que parecen tener capacidad ilimitada, al contrario que la memoria a corto plazo que es claramente limitada. Posteriormente, se puede producir la fase de *recuperación* de la información que permite recordar y usar la información ya guardada. Esta etapa involucra distintos tipos de información que se ha almacenado en distintas estructuras cerebrales. La recuperación de la memoria se asemeja a los procesos de percepción en el sentido de que está sometida a la confabulación por añadir la información omitida. Una última fase no siempre necesaria es la de *reconsolidación* por la que la información recuperada puede volver a ser reanalizada, implicando la expresión de nuevos genes (Kandel, Kupfermann e Iversen, 2000; Walker y Stickgold, 2004). Esta clasificación, en la que se asume una especie de caja cerrada para cada una de las fases de la memoria es una visión muy simplista, amén que puede

Figura 5. Distintas fases de formación de los recuerdos: codificación, consolidación, almacenamiento, recuperación, recuerdo y, en ocasiones, reconsolidación. Lo más probable es que estos procesos no tengan lugar en forma de cubículos bien delimitados y secuenciados, como se muestra en la imagen, pero supone una aproximación objetivable al estudio de la memoria.



haber sesgado el tipo de experimentos diseñados para el estudio de los procesos mnésicos, así como la interpretación de los resultados de los mismos.

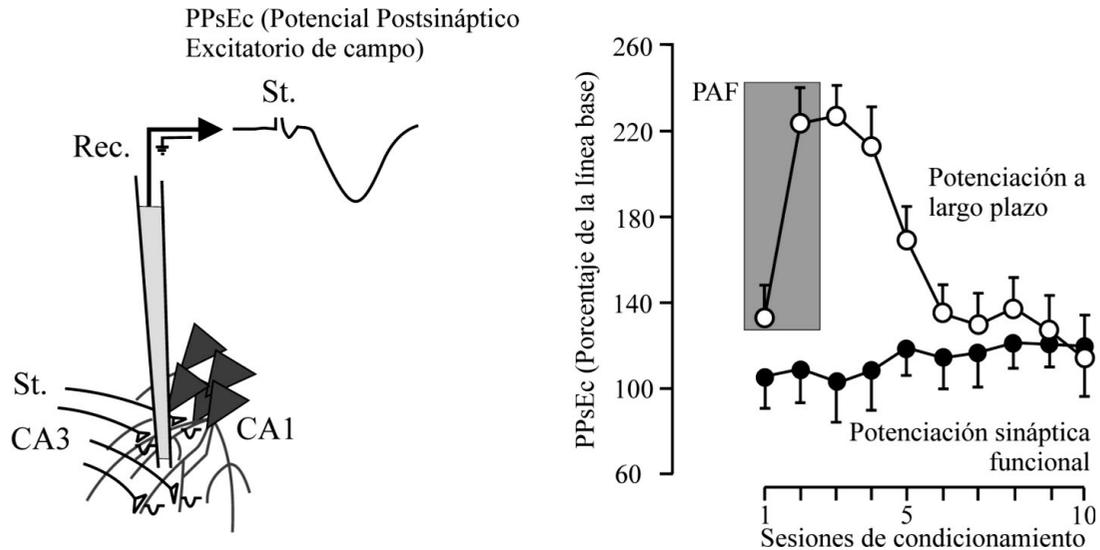
Desde hace varias décadas se asume que las habilidades aprendidas se almacenan en forma de cambios funcionales y/o morfológicos de la eficacia sináptica (Hebb, 1949). Aunque hay excelentes trabajos *in vitro* demostrando los procesos electrofisiológicos y los eventos moleculares que sustentan los cambios sinápticos dependientes de la actividad neuronal (Bliss y Collingridge, 1993; Lynch, 2004; Malenka y Nicoll, 1999), hay poca información disponible sobre los mismos cambios durante procesos de aprendizaje y memoria en animales despiertos. Uno de los procesos considerado como un firme candidato a explicar el mecanismo que subyace algunas formas de aprendizaje es la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés *Long Term Potentiation*) que se provoca mediante la estimulación a alta frecuencia de diversas vías nerviosas (Bliss y Lømo, 1973). Este proceso estudiado básicamente *in vitro* consiste en que una respuesta sináptica incrementa y se mantiene incrementada a largo plazo si previamente se estimula dicha sinapsis con un estímulo de alta frecuencia.

Recientemente se han publicado varios trabajos que tratan de comprobar si este proceso de LTP puede ser la base del aprendizaje y la memoria. Un grupo de científicos de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla encontraron que las

sinapsis entre las colaterales de Schaffer de las neuronas piramidales del área CA3 y las dendritas de neuronas piramidales del área CA1 del hipocampo adquieren una facilitación en su actividad de aproximadamente un 130% durante el condicionamiento clásico del reflejo corneal (Gruart, Muñoz y Delgado-García, 2006). Sin embargo, cuando a estas mismas sinapsis se aplicó un protocolo de estímulos de alta frecuencia y se indujo LTP, los animales experimentales (ratones, en este caso) fueron incapaces de aprender. Estos resultados indican que las sinapsis del hipocampo están activas tanto en procesos como la LTP como durante el aprendizaje asociativo, aunque los mecanismos utilizados en los dos procesos pueden ser ligeramente distintos (Figura 6). También se encontró que, en ambos casos, se requiere de la activación del receptor NMDA (siglas de N-metil-D-aspartato) para el neurotransmisor glutamato.

De forma paralela al estudio de las bases fisiológicas de estas sinapsis que tienen un papel en el aprendizaje y la memoria, se han iniciado numerosos estudios que pretenden esclarecer cuál es el código molecular que subyace a las mismas; sobre todo en la fase de almacenar la información codificada. Por una parte, se considera que los mecanismos elementales para almacenar memoria, tanto implícita como explícita, pueden ser similares. Algunos autores consideran que se requiere facilitación presináptica dependiente de la actividad para la memoria implícita y LTP por asociación para almacenar memoria explícita. Finalmente, a pesar

Figura 6. Esquema del registro de la actividad sináptica en las neuronas piramidales de la capa CA1 del hipocampo cuando se estimula eléctricamente en las colaterales de Schaffer de las neuronas piramidales de CA3. El registro que se obtiene es la suma de varias despolarizaciones postsinápticas, por lo que recibe el nombre de potencial postsináptico excitatorio de campo (PPsEc). La evolución de este potencial de campo a lo largo de diez sesiones de condicionamiento clásico fue de un incremento de hasta un 130% aproximadamente de los valores registrados antes del aprendizaje (círculos negros). Cuando se aplicaron dos sesiones de pulsos de alta frecuencia (PAF) se produjo una potenciación a largo plazo que impidió el aprendizaje de los ratones. La evolución de ambas curvas es de signo contrario.



de que se requiera la activación de distintas estructuras neuronales para almacenar la memoria explícita y la memoria implícita, parece que en ambos casos se utilizan mecanismos genéticos similares, que involucran el AMPc (adenosín-monofosfato cíclico) dependiente de proteínas, la quinasa MAP (siglas del inglés *microtubule associated protein*) y la CREB (siglas del inglés *cyclic AMP response element binding protein*), con capacidad para convertir un lábil memoria a corto plazo en una sólida memoria a largo plazo (Kandel, 2000).

Durante muchos años, el número de trabajos que demostraban una relación entre el dormir y una mejor ejecución en el aprendizaje fue similar al de aquéllos que no encontraban relación alguna. Sin embargo, en los últimos años ha incrementado el número de experimentos que encuentran relaciones estrechas entre el sueño y el aprendizaje y la memoria, aunque en numerosos casos resulta difícil determinar el tipo de relación (Frank y Benington, 2006). Algunos de los cambios celulares y moleculares que se han registrado durante el sueño, o tras la privación del

mismo, se han unido a cambios en el aprendizaje y la consolidación de la memoria. El sueño se ha visto que podría tener un papel en la integración de memorias recientes con memorias pasadas, en la organización anatómica de las representaciones de memoria, en la reconsolidación de las representaciones de memoria después del recuerdo y en el borrado de memorias (Walker y Stickgold, 2004). Incluso la tan discutida *siesta* (sujeto de tantos comentarios jocosos) parece tener la capacidad de mejorar la ejecución de lo aprendido, puesto que si se duerme entre 60 y 90 minutos con contenido de sueño de ondas lentas y sueño paradójico (con ensoñaciones, para entendernos) incrementa la ejecución de forma equivalente a una noche completa de sueño (Mednick, Nakayama y Stickgold, 2003). Es interesante que se ha encontrado al menos un gen de expresión temprana que está relacionado con la plasticidad sináptica: es el gen *zif-286*, el cual se regula al alza durante la fase de sueño paradójico, en respuesta a distintos estímulos y con la estimulación directa en el hipocampo, manteniendo patrones similares en todos los casos (Ribeiro, Mello, Velho y col., 2002).

La información almacenada no siempre puede recuperarse; incluso, en algunos casos se producen amnesias de tipo transitorio y, en otros, la amnesia es permanente. Una amnesia particular es la denominada *amnesia infantil* que acontece en los primeros 4 ó 5 años de vida de una persona y que tiene como consecuencia que en la etapa adulta raramente se recuerdan nitidamente ni los episodios vividos en esta época ni a sus protagonistas. Una amnesia particularmente fascinante es la *amnesia global transitoria*, que se presenta asociada a jaquecas, lesiones craneales o deficiente riego sanguíneo cerebral. Esta amnesia puede ser muy breve, o durar minutos u horas. Además, aunque se trata de una amnesia grave y profunda, el paciente puede continuar desempeñando la tarea que estuviese realizando, como cocinar, conducir un camión, o atender a un enfermo en la consulta médica. Durante esta crisis amnésica se olvida rápidamente cualquier información verbal que se elabore, pero se conserva perfectamente cualquier rutina y recuerdos bien asentados (Sacks, 1987). Un tipo de amnesia que se produce con cierta frecuencia es la *amnesia específica* por la que se pierde totalmente una capacidad muy bien definida, como reconocer caras, recordar nombres propios, utilizar verbos, etc.

Una de las pérdidas de memoria más llamativas y extendidas desde que ha aumentado la esperanza de vida humana es la observada en los enfermos de Alzheimer. La *demencia* es un trastorno cerebral que afecta de forma grave la habilidad de una persona para llevar a cabo sus actividades diarias. La enfermedad de Alzheimer es la forma más frecuente de demencia entre personas mayores y afecta a varias estructuras cerebrales relacionadas con el aprendizaje, la memoria, el lenguaje y el pensamiento. En la actualidad se sabe poco de su fisiopatología y, por ello, es difícil encontrar un tratamiento curativo. Los tratamientos disponibles se limitan a algunos remedios para paliar alguno de sus síntomas (NIH, 2006). La enfermedad de Alzheimer tiene un inicio lento y, al principio, el único síntoma que se observa pueden ser olvidos leves, que se pueden confundir con cambios en la memoria asociados con la edad. Por ejemplo, se puede ser incapaz de recordar nombres y actividades recientes, o los nombres de personas conocidas, pero no suelen fallos tan graves como para causar preocupación. A medida que avanza la enfermedad, los síntomas son más evidentes y se agravan, de manera que los olvidos o fallos de memoria empiezan a interferir con las actividades diarias. En una fase intermedia, el paciente puede olvidar cómo hacer tareas sencillas, como comer o

peinarse, no piensa con claridad y no reconoce a personas y lugares familiares. En la etapa final, el deterioro generalizado hace que estos pacientes se conviertan en personas inquietas o agresivas y requieran cuidado permanente.

El desconocimiento de los mecanismos exactos que hacen posible el almacenamiento y posterior reconocimiento de la información en forma de memoria hace que, de forma paralela, aún se desconozcan los mecanismos precisos por los que estos recuerdos se borran de nuestra memoria.

5. UN VIEJO MITO: EL CEREBRO ES COMO UN ORDENADOR

El cerebro se ha comparado reiteradamente con un ordenador y se ha intentado usar algoritmos de robótica como ayuda para entender cómo funciona nuestro sistema nervioso. Incluso hubo la intención de enfrentar a ambos cuando compitió el célebre ajedrecista Gary Kasparov con el ordenador *Deep Blue*, diseñado para la ocasión. Sin embargo, no debe escaparse que hay importantes diferencias entre cerebros y ordenadores, aunque en apariencia puedan realizar tareas similares.

El ordenador codifica la información recibida y la reproduce fidedignamente como se guardó, sin modificarla ni complementarla de forma coherente como sí hace el cerebro, al menos el humano. El ordenador se comporta como un simulador que ofrece un resultado, a veces manejando una cantidad ingente de información, frente a una (o varias) entradas, pero no ofrece explicaciones de cómo son sus procesos electivos, ni ofrece predicciones. En contraste, el aprendizaje, la experimentación y la predicción se consideran signos evidentes de inteligencia animal y humana.

Una diferencia importante entre el ordenador y el cerebro es que el primero carece de emociones y de aspiraciones, e incluso de problemas e incoherencias. Por ello, tampoco muestra frustración como sí la mostraría el hombre cuando considera que no ha alcanzado el resultado esperado. Las personas de cualquier cultura son capaces de identificar las emociones, así como predecir sus pensamientos o los de los demás, en clara diferencia con las máquinas creadas por el hombre, incluso las más sofisticadas. Además, los ordenadores carecen de curiosidad y de capacidades abstractas.

Con frecuencia se olvida al comparar hombres y máquinas que en robótica, automática e inteligencia artificial se buscan sistemas que actúen, que hagan algo, y que imiten el modelo del *Homo faber* (Delgado-García, 2004, 2008). En la creación de cualquier máquina se ha insistido en la parte activa pero no se ha considerado su parte ociosa, el posible interés por hacer cosas sin sentido aparente, o por no hacer nada en absoluto.

La predicción en un futuro, al menos inmediato, es que a medida que se conozca mejor el cerebro, se podrán construir ordenadores, y máquinas en general, más sofisticadas y más similares, asimismo, al sistema nervioso humano. Sin embargo, el resultado final será siempre una simulación de los resultados que se obtengan de las personas, con capacidad de manejar cantidades inimaginables de información (lo que ciertamente supone una seria dificultad para un cerebro humano), pero carente de las capacidades volitivas y emocionales propias de la especie humana.

6. UN MITO ACTUAL: LA PLASTICIDAD CEREBRAL

Uno de los términos más utilizados en la actualidad en el campo de las Neurociencias es el de *plasticidad neuronal*. En agosto de 2007 el número de entradas en el buscador *Google* para plasticidad neuronal (en su traducción al inglés) era de 1.720.000 y en el de referencias bibliográficas en Biomedicina en *Pubmed* era de 18.593. Se suele mencionar que el cerebro es *plástico* en el sentido de que dispone de grandes capacidades que se van desarrollando a lo largo de nuestras distintas etapas vitales, las cuales se incrementan con el entrenamiento en la etapa adulta. Sin embargo, el término es desafortunado y erróneo en varios sentidos.

Desde el punto de vista físico, se entiende por plasticidad la aptitud de algunos materiales sólidos de adquirir deformaciones permanentes, bajo la acción de una presión o fuerza exterior, sin que se produzca su rotura. En general y en el uso cotidiano del término, se dice que algo es plástico si puede moldearse con facilidad, o que fácilmente puede tomar y mantener una nueva forma. Como se indica en el "Diccionario Oxford de la mente" este término no debería utilizarse en referencia a los seres vivos, ya que la plasticidad es una propiedad de los seres inertes (Gregory, 1995). Una segunda objeción al término es que

se ha utilizado de forma tan amplia que en la actualidad es difícil poder identificarlo con un proceso determinado, por lo que, posiblemente, se ha convertido en una palabra "comodín" (al estilo de modular, coordinar, implicar,...) que carece de significado científico, por lo que no permite una definición objetivable. El término plasticidad neuronal no es nuevo (por ejemplo, ya lo utilizaba Ramón y Cajal), pero sí lo es el amplio uso que se le está dando en la actualidad. En 1949, Hebb ya hablaba de cambios en el sistema nervioso por el incremento en la actividad localizada en determinadas sinapsis.

Por una parte, se considera que el cerebro de los niños es muy plástico y en cierta medida así es, puesto que es la etapa de selección final de conexiones y formación de sinapsis definitivas, según su programa genético y la modulación del mismo que les proporciona el ambiente. Los esquimales distinguen varias tonalidades de blanco, por su experiencia en los entornos nevados donde domina este color, mientras que los habitantes de la selva tienen esta misma capacidad de discriminación entre los distintos tonos de verde. Sin embargo, es dudoso que deba usarse el término plasticidad para indicar estos cambios, puesto que el clásico término de *desarrollo* describe perfectamente esta etapa de exuberante cambios, quizás la más activa en este sentido de todo el ciclo vital previa a la etapa adulta.

Una de las acepciones más extendidas de la plasticidad neuronal es en referencia a la capacidad del cerebro para los cambios físicos y funcionales, así como la capacidad que permite adquirir conocimientos por medio de la experiencia (Mahncke, Connor, Appelman y col., 2006). Sin embargo, es difícil identificar el cambio plástico aludido. Se considera que el cerebro adulto se adapta continuamente a nuevas representaciones sensoriales relevantes y a las necesidades conductuales, con la ayuda de poblaciones neuronales muy bien coordinadas. Pero esta función puede ser englobada sin problemas en el rango fisiológico normal que posee cada contacto sináptico. A nivel electrofisiológico, durante las fases de aprendizaje encontramos incremento de actividad en determinadas sinapsis neuronales (Gruart, Muñoz y Delgado-García, 2006). Esta facilitación sináptica requiere, además, cambios a nivel molecular y celular que permitan incrementar la eficacia sináptica en situaciones posteriores (Kandel, 2000). Tal y como se define y describe normalmente el aprendizaje, éste podría acometerse con la activación de las neuronas precisas en las

estructuras adecuadas en un determinado orden temporal, sin necesidad de la formación o mediación de conexiones o de cambios que puedan considerarse de tipo plástico. Puede asumirse pues, que nuevamente se utiliza un término general para algo específico que ya tiene su definición a varios niveles, desde el molecular al comportamental.

La plasticidad neuronal se ha relacionado, también, con la regeneración del tejido nervioso tras una lesión cerebral. Cuando se produce una lesión de un nervio periférico cabe la posibilidad de que se produzca un recrecimiento del mismo y, si se dan las posibilidades óptimas, se reconecte con su blanco anterior y recupere, así, la función (Gruart, Streppel, Guntinas-Lichius, y col. 2003). En este caso, también parece innecesario incorporar la calificación de plasticidad neuronal cuando el proceso realmente se ajusta a la definición de regeneración nerviosa. Al contrario del periférico, el sistema nervioso central carece de capacidades regenerativas tras su lesión; y, en este sentido, debería calificarse como de poco plástico (Delgado-García y Gruart, 2004). Como bien conocen los que han sufrido una lesión medular o una pérdida de masa encefálica importante, la posibilidad de recuperar este tejido y, por tanto, la función anterior, es mínima. Sin embargo, el sistema nervioso contiene mecanismos para adaptarse y para compensar estas situaciones de pérdida de neuronas de forma masiva. En otras ocasiones, cuando la pérdida neuronal no se acompaña de compensación funcional, aparecen los síntomas de enfermedades, como la de Parkinson o la de Alzheimer. En referencia a la capacidad de recuperación funcional del sistema nervioso, los términos regeneración, adaptación y compensación, según el caso, parecen más adecuados que el más genérico de plasticidad. En el proceso de compensación, el sistema nervioso utiliza alternativas dentro de sus capacidades funcionales, de forma similar a cuando a uno le falta la mano derecha y se rasca la cabeza con la mano izquierda.

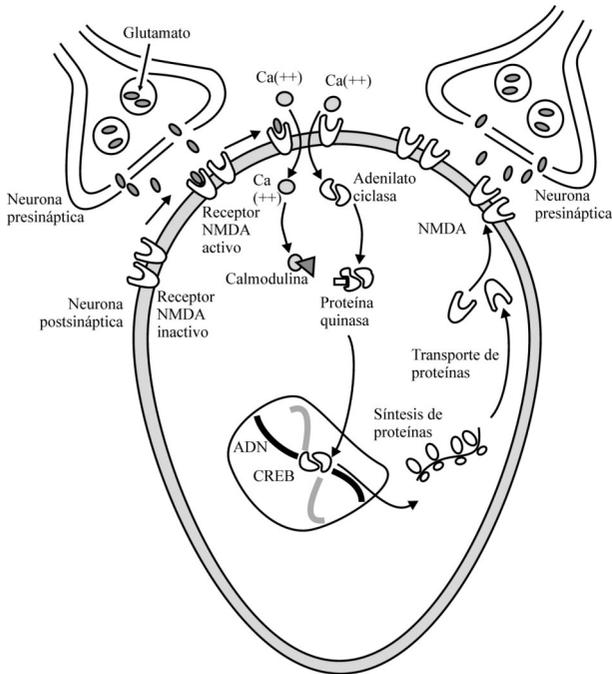
El término plasticidad podría relegarse a determinadas situaciones en las que una experiencia límite induce cambios en la estructura neuronal que sobrepasan el rango fisiológico normal. En estudios de sobreentrenamiento o de enriquecimiento ambiental realizados en diversos animales, se ha encontrado un incremento, especialmente en la corteza occipital relacionada con la visión, en el grosor cortical, el tamaño de los cuerpos celulares y del núcleo, el tamaño de las áreas sinápticas de contacto, en el número de espinas

dendríticas por unidad de longitud de las dendritas basales (hasta un 10%) y en el número de sinapsis por neurona (ver, por ejemplo, Rosenzweig y Bennett, 1996). Sin embargo, un dato sumamente interesante es que estos cambios producidos por la experiencia a nivel cortical no suponen cambios relevantes en el peso del cerebro. En personas, se han descrito cambios similares cuando se ejercita de forma reiterada un conjunto de movimientos. Se ha visto, por ejemplo, que la corteza motora de los violinistas tiene una mayor representación de los dedos en el hemisferio derecho, en correspondencia con la reiteración de los movimientos individuales del dedo requeridos por su mano izquierda (Mahncke, Connor, Appelman y col., 2006). Cabe imaginar que la posible plasticidad neuronal obtenida de esta forma debe tener una cierta limitación. Un fenómeno de plasticidad supone una competencia por el espacio, las neuronas y los mecanismos moleculares precisos para su funcionamiento. De esta manera, el incremento de un área determinada de la corteza puede suponer la disminución de otra adyacente. O bien, un incremento desmesurado de varias áreas puede suponer un solapamiento de áreas corticales, cuya consecuencia sea una indiferenciación, o al menos una imprecisión, en su función.

7. PASTILLAS PARA RECORDAR Y PASTILLAS PARA OLVIDAR

Cualquier función neuronal requiere de la comunicación entre las neuronas de un circuito. El lugar de comunicación entre neuronas se conoce con el nombre de *sinapsis* (contacto o unión, en griego). La sinapsis incluye la membrana del botón terminal del axón de una neurona presináptica, un pequeño espacio intercelular de alrededor de 20-40 nm y la membrana de la neurona postsináptica que recibe la información (Figura 7). A través del botón terminal del axón de una neurona se libera al espacio (extracelular) sináptico una sustancia que se conoce con el nombre de *neurotransmisor*, que es captada por los *receptores* ubicados en la membrana de la neurona postsináptica. Esta unión receptor-neurotransmisor pone en marcha una cascada de señales químicas que producirán una determinada respuesta neuronal en forma de cambios en el potencial de membrana de la neurona postsináptica. Esta naturaleza química de la sinapsis explica que pueda ser potenciada o inhibida en su actividad por la interacción con muy

Figura 7. Esquema de una sinapsis en la que se libera glutamato del botón presináptico. La neurona postsináptica contiene receptores para este neurotransmisor, y la unión de ambos activa una serie de segundos mensajeros a través de la adenilato ciclasa y la proteína quinasa. Las señales producidas inducen la expresión de nuevos genes en el núcleo de la célula, a través de factores de transcripción, como CREB.



diversas sustancias. Algunas sustancias que afectan a la fisiología sináptica pueden tomarse exógenamente, como el alcohol, la cocaína, algunos alimentos, etc., pero otras pueden ser sustancias generadas endógenamente, como la adrenalina o los glucocorticoides, que pueden liberarse en una situación estresante. Este posible "mercado" ha animado a muchos investigadores (y a algunas empresas farmacéuticas) a intentar sintetizar sustancias que puedan mejorar nuestras capacidades mnésicas y, de forma paralela, a buscar fármacos que puedan borrar memorias traumáticas.

Esta estrategia química se adecua mucho al estilo de vida actual en el que se aspira a una gran libertad comportamental y la disponibilidad de píldoras que corrijan los excesos comportamentales, la falta de memoria, el sobrepeso, la dificultad de concentración, la falta de estrategias

sociales, etc., en lo que Chatterjee denomina "cosmética neurológica" (Chatterjee, 2007). Primero se crea la necesidad y después se pone el remedio... farmacológico. En el caso de la memoria, los estudios sobre daños cerebrales traumáticos sugieren que distintos sistemas de memoria en el cerebro operan de forma independiente, por lo que el déficit puede ser muy selectivo. Esta estructura mnésica sugiere que deben diseñarse "fármacos inteligentes" con capacidad para actuar en sitios determinados y no generar daños colaterales por interferir en lugares o mecanismos no deseados (Glannon, 2007). La situación ideal sería encontrar fármacos que incrementen la formación de memoria y su almacenamiento y que procuren una recuperación más eficiente a lo largo de todos los sistemas de memoria.

Una duda que surge a la hora de diseñar un buen fármaco para mejorar la capacidad de aprendizaje y memoria es dónde establecer los límites requeridos, ya que podría suceder que un sistema más rápido de recuperación interfiriese con la habilidad del cerebro para formar y almacenar memorias. Además, una mayor capacidad de almacenar información no necesariamente se corresponde con una mayor habilidad para formar y almacenar memorias y, mucho menos, con una mejor capacidad para recuperar la información. Podría suceder, incluso, que muchos datos almacenados en el cerebro produjeran una sobreexplotación de la memoria de trabajo a corto plazo que interfiriera con la habilidad de ejecutar tareas comportamentales y/o cognitivas (Glannon, 2007). En este marco se realizó un estudio en un ratón transgénico que presenta una sobreexpresión del receptor TrkC para la neurotrofina 3 (NT-3), que se ha relacionado con los procesos de aprendizaje y memoria. Este ratón, que se identifica como TgNTRK3, tiene una sobreproducción de neuronas en distintas estructuras cerebrales, entre ellas el hipocampo (Sahún, Delgado-García, Amador-Arjona y col., 2007). Cuando se registró la actividad sináptica en neuronas del hipocampo se encontró que estaba considerablemente potenciada (casi un 300%); sin embargo, el número de respuestas correctas que mostraban los ratones transgénicos en una prueba de aprendizaje era aproximadamente la mitad que en los ratones normales. Claramente, había una disociación entre el número de neuronas y la actividad generada frente a la capacidad real para memorizar y aprender.

Desde hace unas décadas, hay un creciente interés por estudiar sustancias que, por sus características, podrían

suponer una mejora en la memoria en general o una recuperación de la memoria en personas con enfermedades que la disminuyen, como la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, la depresión, o la amnesia asociada a la edad. Se ha descrito, por ejemplo, que pacientes con un deterioro cognitivo leve no evolucionan necesariamente hacia una demencia, si se les trata tempranamente con sustancias colinérgicas, como el donezepil. Además, se ha observado un cierto efecto protector de los estrógenos, de antioxidantes como las vitaminas C y E, y de un suplemento de selenio en los enfermos de Alzheimer. Por el contrario, no se ha observado ningún efecto beneficioso si se utilizan antiinflamatorios. Se está estudiando también un posible efecto positivo del *Ginkgo biloba*, aunque los resultados son no concluyentes hasta la fecha (ver NIH, 2006). En un trabajo realizado en ratas se encontró que dos polifenoles, la mangiferina (extraída del mango) y la morina (extraída de la mora), parecen tener propiedades neuroprotectoras capaces de mejorar el aprendizaje y la memoria tras una isquemia cerebral inducida de modo experimental (Gottlieb, Leal-Campanario, Campos-Esparza, y col., 2006). Se ha encontrado, por último, que los agonistas de los opiodes afectan la capacidad de formar memorias, mientras que los antagonistas la incrementan (Rosenzweig y Bennett, 1996).

En la actualidad, hay diversos fármacos en estudio, diseñados para incrementar la capacidad de memorizar y recordar, los cuales persiguen dos posibles dianas. Por una parte, se considera la modificación del receptor del neurotransmisor liberado en la sinapsis, así como la cascada de segundos mensajeros que se pone en marcha, con la finalidad de aumentar la potencialidad de la sinapsis. Por la otra, se pretende el incremento de la memoria actuando sobre factores de transcripción como CREB (siglas del inglés *cAMP-response element binding*), que es la responsable de modificar los genes que están involucrados en la formación de la memoria a largo plazo y su almacenamiento, o sobre el enzima que lo fosforila (MAPK, siglas del inglés *mitogen-activated protein kinase*). Por sus características, sustancias que modificaran los niveles de CREB, también podrían indicar cambios en las capacidades afectivas, sobre las que también tienen un papel significativo (Glannon, 2007).

El interés comercial de encontrar sustancias relacionadas con la memoria se pone en evidencia por el relevante número de compañías que se han creado alrededor de un

científico de renombre en el campo (Marshall, 2004). En 1987 se fundó *Cortex Pharmaceuticals* bajo la dirección científica del profesor Gary Lynch, con un claro interés hacia las ampaquinas, que modulan el receptor para el glutamato de tipo AMPA (siglas del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxapolepropiónico). La idea era crear sinapsis más sensibles a la activación para facilitar la formación de memoria. Una década después se creó *Helicon Therapeutics*, en torno a la figura del profesor Tim Tully. En este caso, el énfasis se puso en el desarrollo de fármacos que bloqueen el efecto de las fosfodiesterasas, que son enzimas específicos que degradan la proteína CREB. Un año después surgió *Memory Pharmaceuticals*, cuyo líder científico es el profesor Eric Kandel (premio Nobel de Medicina y Fisiología, en 2000). El laboratorio del profesor Kandel está interesado en el estudio del AMPc y de la proteína CREB, y en las bases moleculares que puedan establecer la regulación de los genes, de manera que se puedan rehacer sinapsis según conveniencia y se formen nuevas memorias. Por último, en 1999 se creó *Sention Inc.* bajo la dirección científica del profesor Mark Bear, quien prefiere alejarse de los receptores y de los segundos mensajeros asociados a ellos, para concentrarse en la expresión de genes que producen proteínas que supone son los constructores universales de memorias. Las "moléculas de la memoria" que están desarrollando se encuentran en fase I (de control de la toxicidad y en la definición de la dosis máxima de tolerancia en personas con enfermedad avanzada y sin opción terapéutica) o fase II (de evaluación de la actividad y efectos secundarios a dosis determinadas en pequeños grupos de pacientes con enfermedad avanzada).

Se ha iniciado también una búsqueda de sustancias que permitan bloquear o revertir el proceso a través del cual una memoria traumática se vuelve patológica y causa enfermedades por estrés postraumático (Glannon, 2007). La adrenalina es una hormona liberada por la médula adrenal en situaciones que requieren un cierto esfuerzo para afrontar un hecho real (o percibido como) potencialmente peligroso. La liberación de adrenalina se produce ante señales procedentes del núcleo de la amígdala, que es una parte del sistema límbico relacionada con ciertas emociones, como el miedo y la agresividad. La adrenalina puede colaborar en la fijación de memorias emocionales no conscientes de eventos peligrosos o dolorosos, que pueden desembocar en una respuesta de miedo desmesurado a eventos externos fuera de toda proporción al estímulo o

situación presentada. Dado que estas memorias almacenadas en el núcleo de la amígdala son inconscientes pueden modificar la percepción y creencias de la persona que las posee y la situación puede desencadenar un cuadro de depresión y ansiedad. Algunos autores han propuesto el uso de antagonistas β -adrenérgicos (por ejemplo, propranolol) para el tratamiento del estrés postraumático, puesto que bloquea los efectos del neurotransmisor noradrenalina, que es una de las señales responsables del aumento de la respuesta de la adrenalina (Miller, 2004). Dado que se supone que la memoria tarda varios días en almacenarse en el núcleo de la amígdala, una dosis adecuada de propranolol podría evitar este proceso de almacenamiento. Aunque los primeros resultados parecen prometedores, no hay que perder de vista algunos inconvenientes. Por una parte, el debilitamiento de la memoria puede crear una situación vulnerable para la persona, de manera que se podrían borrar las memorias dolorosas, al tiempo que se dificulta la formación de otras beneficiosas. Además, se han observado importantes diferencias individuales en respuesta a los estímulos estresantes, por lo que la medicación debería ir acompañada de una terapia cognitiva. Por último, se debe prestar especial atención a la dosis de estos fármacos,

puesto que pueden tener acciones no deseadas a concentraciones elevadas en sangre en personas especialmente sensibles a dicha sustancia (Glannon, 2007).

Los fármacos diseñados en los laboratorios para paliar algún síntoma de una enfermedad nerviosa conviven en la calle con otras sustancias, denominadas drogas de abuso, con efectos psicoactivos y, en algunos casos, con efectos nocivos sobre la memoria. Cabe mencionar que algunas sustancias se iniciaron como posibles remedios, pero por sus efectos secundarios y su capacidad adictiva, tuvieron que dejarse de comercializar y pasaron a ser sustancias prohibidas. La heroína se recetaba inicialmente como un remedio para la tos y la cocaína como pastillas para el dolor de muelas (Figura 8). En la actualidad las cinco sustancias de abuso más consumidas y que tienen relación con los procesos de atención y memoria son: el *cannabis*, la cocaína, el éxtasis, la metanfetamina y la heroína (Lundqvist, 2005).

Los consumidores habituales de *cannabis* muestran dificultad para codificar la memoria episódica, así como deficiencias en la memorización de listas de palabras o para

Figura 8. Imágenes de las etiquetas que anunciaban la heroína como un buen remedio para la tos (izquierda) y la cocaína para paliar el dolor de muelas (derecha).



ejecutar tareas de atención dividida. La cocaína consumida a medio y largo plazo dificulta la capacidad de atención, la memoria, y el tiempo de reacción; sin embargo, no afecta la memoria verbal o la capacidad de responder adecuadamente a un entorno cambiante. El éxtasis (o MDMA, 3,4-metilendioxi metanfetamina) afecta el comportamiento de las personas que lo consumen de forma continuada. El abuso de éxtasis dificulta la memoria a largo plazo, incrementa el porcentaje de errores en tareas sobre aprendizaje visual y dificulta la capacidad para focalizar la atención en tareas con un cierto grado de complejidad. El abuso en el consumo de anfetaminas y metanfetaminas puede provocar déficit en la capacidad general de aprender, en el recuerdo de la información, en la velocidad de procesamiento (en el sentido de que aumenta el tiempo de reacción ante un estímulo) y en la memoria de trabajo. En el caso de los consumidores crónicos de heroína, el efecto más llamativo es la incapacidad para controlar los impulsos, lo que limita enormemente su comportamiento general, así como produce un claro déficit en las funciones ejecutivas, con las que se deben tomar decisiones en función de una situación determinada (Lundqvist, 2005). Las drogas de abuso y el efecto que producen, sobre todo al consumirse de forma crónica, son un buen ejemplo de la dificultad de crear sustancias que actúen de forma específica sobre un síntoma, o sobre unas determinadas sinapsis, sin producir efectos negativos en otras sinapsis, sistemas o conductas. Algunas de estas sustancias tomadas a muy bajas dosis pueden tener el efecto esperado pero su capacidad para crear adicción y el efecto acumulado por el consumo crónico produce efectos devastadores sobre varias funciones cognitivas de la persona, incluidas su capacidad de aprender y memorizar.

8. ÚLTIMO ADELANTO PARA MEJORAR LA CAPACIDAD DE APRENDER Y RECORDAR: *BRAIN TRAINING*

Es sabido que las habilidades de aprendizaje y memoria mejoran tras el entrenamiento y/o el disfrute de ambientes enriquecidos. Además, se ha encontrado que los cambios son más rápidos y de mayor magnitud en individuos jóvenes que en los mayores (Rosenzweig y Bennett, 1996). Se ha intentado establecer una relación entre estas capacidades y el tamaño de las estructuras necesarias para desarrollarlo. Aunque no hay datos conclusivos, y

sobre todo generalizables a todas las especies, sí se han encontrado algunos resultados interesantes. Por ejemplo, se han realizado estudios en cuervos aprovechando su conducta de esconder la comida y su capacidad posterior para recordar los escondites (Krebs, Sherry, Healy y col., 1989). Se ha observado que estos animales presentan un hipocampo (que ya se ha comentado que es una de las principales estructuras relacionadas con la memoria) de mayor tamaño proporcional que otros pájaros que no presentan la práctica de esconder la comida. Las diferencias sólo se encontraron cuando los animales escondían y recuperaban el alimento, pero no en el momento en que aún no han abandonado el nido, y tampoco en aquellos cuervos que, por alguna razón, no pudieron practicar esta conducta.

Un descubrimiento del que se hicieron eco todos los medios de comunicación fue el hallazgo de que los taxistas de Londres tienen un hipocampo de mayor tamaño que el de el resto de la población (Maguire, Gadian, Johnsrude y col., 2000). Los taxistas londinenses son sometidos a un intenso entrenamiento para superar un estricto examen que requiere el conocimiento preciso y rápido del callejero de la ciudad. El tiempo requerido de preparación para superar las pruebas es de unos dos años de media. El equipo dirigido por Maguire encontró que el volumen del hipocampo derecho de los taxistas correlacionaba con el tiempo durante el cual habían ejercido la profesión; la correlación era positiva para el hipocampo posterior y negativa para el hipocampo anterior. Estos resultados se interpretaron como la posibilidad de producir plasticidad local en cerebros humanos sanos, en función de la exposición reiterada a un estímulo ambiental. Algunos científicos han relacionado el hipocampo posterior con información ya aprendida con anterioridad, mientras que la región anterior tendría una relación más estrecha con la codificación de nuevos estímulos ambientales. Los autores también encontraron que el área posterior del hipocampo era mayor en los taxistas londinenses comparado con los sujetos control, en estrecha similitud a los datos encontrados en los cuervos que esconden el alimento. En el mismo trabajo, aunque no se ha enfatizado, también se encontró que el área anterior del hipocampo de los taxistas tiene una menor superficie que el de los sujetos control. Pasará, quizás, un cierto tiempo para que se puedan desarrollar los experimentos correctos que permitan evaluar el verdadero alcance de estos resultados tan llamativos.

Estudios controlados han demostrado un incremento en la capacidad de aprendizaje y memoria en personas adultas que practican el hábito de la lectura intensiva, viajan, participan en eventos culturales y mantienen su formación intelectual de forma permanente. Se asume que esta actividad podría proteger la función intelectual frente al deterioro que sufren los enfermos de Alzheimer (Rosenzweig y Bennett, 1996). Un aspecto relevante es que se registran diferencias claras entre los sujetos sometidos a entrenamiento, no sólo en las fases iniciales de ejecución, sino también en la tasa de aprendizaje y en la especificidad del mismo. Esta variabilidad se ha interpretado como diferencias en la susceptibilidad de los sitios de codificación para las diferencias de tiempo e intensidad y para las modificaciones dependientes del entrenamiento (Ahissar, 2001). Además de las diferencias individuales, también se observan diferencias dependientes de la tarea; hay procedimientos que se aprenden de forma muy rápida y otros que no producen apenas cambios durante largos períodos de tiempo.

En Rossmoor, cerca de San Francisco (California), se realizó un estudio con 182 voluntarios, con edades entre 60 y 87 años. A todos se les entrenó una hora diaria con un ordenador, y sin contacto con el grupo, por un total de 41 horas. El entrenamiento fue alrededor de cinco áreas cognitivas: memoria inmediata, memoria retrasada, atención, lenguaje hablado y percepción visuo-espacial (Mahncke, Connor, Appelman y col., 2006). Los resultados mostraron que el grupo entrenado mejoró en una media de diez años sus habilidades cognitivas. Aquellos participantes que se entrenaron entre ocho y diez semanas mostraron una mejora significativa en la ejecución de la tarea específica, tanto desde un punto de vista clínico como estadístico, y, además, se observó que eran capaces de generalizar las habilidades adquiridas a otras tareas similares y que podían mantener estos efectos durante largos períodos.

Hasta la fecha ha habido numerosos programas centrados en el diseño de estrategias de compensación para mejorar la memoria en personas adultas, personas con problemas cognitivos diversos y enfermos de Alzheimer en fase inicial. En todos los casos se han encontrado resultados positivos, aunque había una cierta dificultad en generalizar esta mejoría en la vida diaria y retener mínimamente los beneficios del entrenamiento (Mahncke,

Figura 9. Solución de la ilusión óptica mostrada en la Figura 3; se trata de un perro dálmata.



Connor, Appelman y col., 2006). Al parecer, los nuevos programas de entrenamiento diseñados, en el que se basa también el programa *Brain Training* de Nintendo®, consiguen un claro aumento de la memoria y otras habilidades intelectuales.

9. CONCLUSIÓN

Hasta los años cincuenta del pasado siglo, los neurocientíficos se ocuparon del estudio de la organización anatómica y celular del sistema nervioso de los vertebrados o de sus propiedades funcionales más básicas, como el potencial de acción y los potenciales sinápticos. Así pues, salvo conocimientos derivados de la clínica humana, hasta entonces no había mucha información disponible sobre las bases neuronales de las denominadas "funciones superiores" como el aprendizaje, la memoria o las funciones cognitivas y emocionales. Pero a partir de entonces, muchas funciones cerebrales reservadas a los ámbitos psicológico y/o filo-

sófico han sido progresivamente incorporadas al marco de estudios neurocientífico experimental. Este importante cambio en el objeto de estudio de las Neurociencias ha generado importantes avances, muchos de ellos mencionados en este estudio, sobre todo en relación con los procesos de aprendizaje y memoria, a la vez que ha obligado a re-

plantear, con nuevas hipótesis e interpretaciones, nuestra visión acerca del funcionamiento de las estructuras y centros nerviosos. Es de esperar que las líneas experimentales seguidas hasta aquí permitan en un futuro no lejano un mejor conocimiento del cerebro, así como de sus funciones y posibilidades.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahissar, M. (2001): "Perceptual training: A tool for both modifying the brain and exploring it", *PNAS*, 98, 11842-11843.
- Bliss, T. V. P. y Collingridge, G. L. (1993): "A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus", *Nature*, 361, 31-39.
- Bliss, T. V. P. y Lømo, T. (1973): "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path", *J. Physiol. (Lon)*, 232, 331-356.
- Chatterjee, A. (2007): "The promise and predicament of cosmetic neurology", *J. Med. Ethics*, 32, 110-113.
- Delgado-García, J. M. (2000): "Neurociencia para pobres", *Claves de la Razón Práctica*, 102, 42-47.
- Delgado-García, J. M. (2004): "El tema de nuestro tiempo revisitado. Un ensayo sobre los mecanismos de nuestro mundo emocional", *Revista de Occidente*, 272, 41-61.
- Delgado-García, J. M. (2008): *Lenguajes del cerebro*, Sevilla, Letra Áurea.
- Delgado-García, J. M. y Gruart, A. (2004): "Neural plasticity and regeneration: myths and expectations", en T. Hergden y J. M. Delgado-García (eds.), *Brain: Damage and Repair*, Amsterdam, Kluwer Academic Publisher (capítulo 17, pp. 259-273).
- Frank, M. G. y Benington, J. H. (2006): "The role of sleep in memory consolidation and brain plasticity: dream or reality?", *Neuroscientist*, 12 (6), 477-488.
- Glannon, W. (2007): "Psychopharmacology and memory", *J. Med. Ethics*, 32, 74-78.
- Gottlieb, M.; Leal-Campanario, R.; Campos-Esparza, M. R.; Sánchez-Gómez, M. V.; Alberdi, E.; Arranz, A.; Delgado-García, J. M.; Gruart, A. y Matute, C. (2006): "Neuroprotection by two polyphenols following excitotoxicity and experimental ischemia", *Neurobiology of Disease*, 23, 374-386.
- Gregory, R. L. (ed.) (1995): *Diccionario Oxford de la mente*, Madrid, Alianza Universal.
- Gruart, A.; Streppel, M.; Guntinas-Lichius, O.; Angelov, D. N.; Neiss, W. F. y Delgado-García, J. M. (2003): "Motoneuron adaptability to new motor tasks following two types of facial-facial anastomosis in cats", *Brain*, 126, 115-133.
- Gruart, A.; Muñoz, M. D. y Delgado-García, J. M. (2006): "Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice", *J. Neurosci.*, 26 (4), 1077-1087.
- Hebb, O. (1949): *The organization of behaviour*, Nueva York, Wiley.
- Kandel, E. R. (2000): "Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality", en E. R. Kandel; J. H. Schwartz y T. M. Jessell (eds.), *Principles of Neural Science*, Nueva York, McGraw-Hill (capítulo 63, pp. 1247-1279).
- Kandel, E. R.; Kupfermann, I. e Iversen, S. (2000): "Learning and memory", en E.

Recibido: 28 de julio de 2008

Aceptado: 15 de septiembre de 2008

- R. Kandel; J. H. Schwartz y T. M. Jessell (eds.), *Principles of Neural Science*, Nueva York, McGraw-Hill (capítulo 62, pp. 1227-1246).
- Krebs, J. R.; Sherry, D. F.; Healy, S. D.; Perry, V. H. y Vaccarino, A. L. (1989): "Hippocampal specialisation of food-storing birds", *PNAS*, 86, 1388-1392.
- Lundqvist, T. (2005): "Cognitive consequences of cannabis use: Comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions", *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 81, 319-330.
- Lynch, M. A. (2004): "Long-term potentiation and memory", *Physiol Rev.*, 84, 87-136.
- Maguire, E. A.; Gadian, D. G.; Johnsrude, I. S.; Good, C. D.; Ashburner, J.; Frackowiak, R. S. J. y Frith, C. D. (2000): "Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers", *PNAS*, 97 (8), 4398-4403.
- Mahncke, H. W.; Connor, B. B.; Appelman, J.; Ahsanuddin, O. N.; Hardy, J. L.; Wood, R. A.; Joyce, N. M.; Boniske, T.; Atkins, S. M. y Merzenich, M. M. (2006): "Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: A randomized, controlled study", *PNAS*, 103 (33), 12523-12528.
- Malenka, R. y Nicoll, R. A. (1999): "Long-term potentiation: a decade of progress?", *Science*, 285, 1870-1874.
- Marshall, E. (2004): "A star-studded search for memory-enhancing drugs", *Science*, 304, 36-38.
- Mednick, S.; Nakayama, K. y Stickgold, R. (2003): "Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night", *Nat. Neurosci.*, 6, 697-698.
- Miller, G. (2004): "Learning to forget", *Science*, 302, 34-36.
- NIH-National Institutes of Health (2006): *Guía de la enfermedad de Alzheimer*, Estados Unidos de América, Departamento de Salud y Servicios Humanos.
- Ribeiro, S.; Mello, C. V.; Velho, T.; Gardner, T. J.; Jarvis, E. D. y Pavlides, C. (2002): "Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expression during ensuing rapid-eye-movement sleep", *J. Neurosci.*, 22, 10914-10923.
- Rosenzweig, M. R. y Bennett, E. L. (1996): "Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behaviour", *Behav. Brain Res.*, 78, 57-65.
- Sacks, O. (1987): *El hombre que confundió a su mujer con un sombrero*, Barcelona, Muchnik.
- Sahún, I.; Delgado-García, J. M.; Amador-Arjona, A.; Giralta, A.; Alberch, J.; Dierssen, M. y Gruart, A. (2007): "Dissociation between CA3-CA1 synaptic plasticity and associative learning in TgNTRK3 transgenic mice", *J. Neurosci.*, 27 (9), 2253-2260.
- Squire, L. R. y Bayley, P. J. (2007): "The neuroscience of remote memory", *Curr. Opin. Neurobiol.*, 17, 185-196.
- Walker, M. P. y Stickgold, R. (2004): "Sleep-dependent learning and memory consolidation", *Neuron.*, 44, 121-133.