

Neuroanatomía funcional de la memoria

Hugo Solís, Estela López-Hernández

RESUMEN

Aprendizaje y memoria son procesos neurobiológicos íntimamente relacionados, que nos resultan indispensables para tener una vida de relación. En esta revisión se exponen de manera integral los aspectos de la neuroanatomía funcional relacionados con los dos fenómenos neurobiológicos antes mencionados para facilitar su comprensión. La interacción funcional repetitiva de diversas estructuras neuroanatómicas, ensambladas en circuitos neuronales específicos provocan el reforzamiento de las conexiones sinápticas involucradas y, los cambios de plasticidad sináptica que se requieren para establecer los procesos de aprendizaje y memoria. Estos procesos nos acompañan a lo largo de la vida y pueden afectarse a cualquier edad. Por ejemplo las alteraciones del hipocampo se manifiestan por trastornos de la memoria reciente o por la incapacidad para adquirir nuevos conocimientos. Lesiones en otras áreas encefálicas, corticales y neocorticales específicas ocasionan alteraciones particulares relacionadas con el sitio de lesión y el nivel de integración funcional. Los recuerdos, una vez convertidos en su forma duradera son relativamente estables. No obstante, con el tiempo, tanto la memoria a largo plazo como la capacidad para recordar cambian y disminuyen de manera gradual. Es importante continuar con trabajos de investigación encaminados

a entender cada vez más y mejor los diversos eventos y estructuras que determinan el aprendizaje y la memoria.

Palabras clave: aprendizaje, cerebelo, hipocampo, memoria.

FUNCTIONAL NEUROANATOMY OF MEMORY

ABSTRACT

Learning and memory are neurobiological processes close related and necessary to have consciousness. The present review focuses on the neuroanatomy structures close related with the function of learning and memory. The interaction between different neuroanatomical structures and their repeated neurophysiological activity is integrated as an exclusive neural networks. In the cortex, these neural networks are different forms of learning and memory, which activity induced plastic changes in synaptic functions that lead to the strengthening of the synaptic connections with the result of reconstructed permanent traces that evoke memories. For instance a specific damage in hippocampus is manifested by recent memory disturbances or by the incapacity to acquire new knowledge. Other brain cortical or neocortical specific lesions, induces alterations particularly related with that cerebral region and to the integrative function level. This is, learning and memory are not confined to a single place in the brain. During the course of our lives we learn a lot of things. Nevertheless, learning and memory could be affected at any time. Further basic research is needed in order to get a better understanding about the physiology and anatomical structures involved in memory and learning.

Recibido: 13 febrero 2008. Aceptado: 7 marzo 2008.

Departamento de Anatomía. Laboratorio de Neurofisiología. Facultad de Medicina, UNAM. Correspondencia: Hugo Solís. Departamento de Anatomía, Laboratorio de Neurofisiología. Edificio B 4º. Piso. Facultad de Medicina. Ciudad Universitaria. Coyoacán. 04510 México, D.F., E-mail: hugosol@servidor.unam.mx

Key words: cerebellum, cerebral cortex, hippocampus, learning, memory, types of memory.

El aumento en la esperanza de vida que hemos tenido desde comienzos del siglo XX ha revelado una nueva epidemia: las personas mayores de 65 años corren un riesgo significativo de padecer un síndrome demencial, que se caracteriza por pérdida de memoria y de capacidad cognitiva. De acuerdo con el Programa Nacional de Salud 2001-2006, el número absoluto de muertes registradas anualmente por demencia se ha incrementado 20 veces en las dos últimas décadas, ha pasado de menos de 40 a más de 800 por año. Independientemente de los problemas de registro que pudieran existir, es claro que las demencias comienzan a ser un problema emergente de salud pública, como sucede en todos los países demográficamente envejecidos¹. En los seres humanos, los mecanismos más importantes a través de los cuales el medio altera la conducta son el aprendizaje y memoria^{2,3}. Estos son dos de los procesos que diferencian a los humanos del mundo animal, y ambos fenómenos resultan de la actividad fisiológica repetitiva de millones de neuronas, ensambladas en circuitos neuronales específicos, que lleva al reforzamiento de conexiones sinápticas involucradas y cambios de plasticidad sináptica que se requieren para establecer dichos fenómenos neurobiológicos⁴⁻⁷. Tal vez la propiedad más fascinante del encéfalo es su capacidad para almacenar información y recuperar gran parte de ésta a voluntad. Igualmente interesante es la capacidad normal, y a veces anormal, para olvidar la información almacenada^{8,9}.

OBJETIVO

En este artículo se revisa la literatura relacionada con la neuroanatomía funcional de la memoria, con el objetivo de integrar dichos conocimientos y facilitar su aplicación en la práctica clínica, para evaluar integralmente; sobre todo, a las personas mayores de 65 años.

Desarrollo

Aprendizaje

Es el fenómeno neurobiológico por el cual adquirimos una determinada información. Por este proceso obtenemos el conocimiento sobre el mundo, y para que se de este fenómeno son esenciales atención, memoria, motivación y comunicación. La atención es la capacidad de focalizar nuestra actividad mental en

algo concreto y no distraernos con otros estímulos. Si el acontecimiento o punto de atención continúa y nos interesa seguir recibiéndolo, nos mantenemos atentos y vigilantes. Es importante resaltar que la motivación y el afecto serán determinantes en la atención, que es una función en la que intervienen varias áreas y núcleos encefálicos^{3,4,7,10-12}.

Memoria

Es el proceso por el que la información adquirida se convierte en conocimiento que guardamos para utilizarlo posteriormente cuando sea necesario. Asimismo, la memoria se considera una función intelectual que tiene relación estructural y funcional con el sistema nervioso central (SNC) y que se caracteriza por adquisición, almacenamiento y reposición de la información y las experiencias previas aprendidas, ingresadas por alguna vía sensorial. Los estudios experimentales, así como los clínicos en humanos resaltan, entre las estructuras cerebrales relacionadas con la memoria, hipocampo, tálamo, amígdala del lóbulo temporal, cuerpos mamilares y al cerebelo, entre otras (figura 1 y 2); y, respecto a la bioquímica, se enfatiza la participación de diversos neurotransmisores, entre los que destacan principalmente la acetilcolina^{2-4,7,9}.

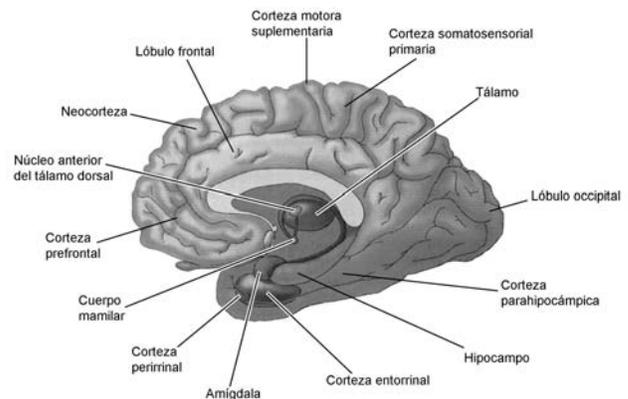


Figura 1. Áreas encefálicas asociadas con funciones del aprendizaje y la memoria declarativa.

Somos lo que somos en gran parte por lo que aprendemos y recordamos. Aprendemos las capacidades motoras que nos permiten dominar nuestro medio, y aprendemos lenguajes que nos dejan comunicar lo que hemos aprendido y de esta manera transmitir culturas que se pueden mantener durante generaciones.

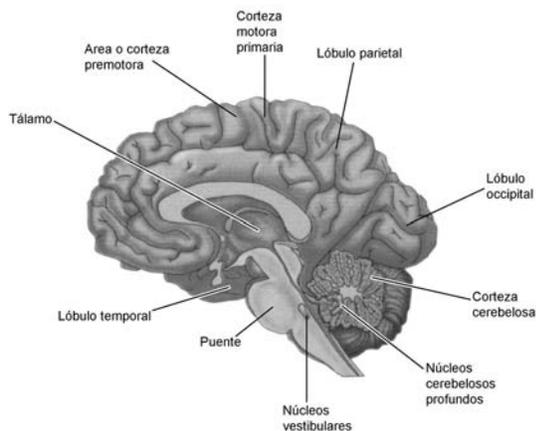


Figura 2. Corte sagital que muestra algunas de las áreas encefálicas y del sistema cerebeloso que participan en el aprendizaje y la memoria.

Pero no todo lo que aprendemos es beneficioso. El aprendizaje también produce alteraciones de la conducta, y ésta es el resultado de la interacción entre los genes y el medio. Estas conductas aprendidas pueden, en casos extremos, constituir trastornos mentales^{3,9}.

Debido a la gran importancia de la memoria en la conducta, el estudio del aprendizaje es fundamental para la comprensión de los trastornos del comportamiento y de la conducta normal, puesto que, lo que se aprende, a menudo se puede olvidar^{3,8,9}.

Los conceptos relacionados con la memoria han variado a lo largo del tiempo. Desde 1860 Broca¹³ describió que pacientes con lesiones en regiones cerebrales específicas mostraban deficiencias cognitivas características, como es el caso de una lesión en la parte posterior del lóbulo frontal izquierdo (área de Broca) (figura 3) que produce deficiencia específica del lenguaje^{3,14-17}.

Hasta mediados del siglo XX se dudaba que la memoria fuese una función diferenciada, independiente de la percepción, lenguaje y movimiento. Una razón de esta duda persistente es que el almacenamiento de la memoria afecta a muchas regiones encefálicas diferentes, y estas regiones no tienen todas la misma importancia. Hay varios tipos fundamentales diferentes de almacenamiento de memoria, y ciertas regiones del encéfalo son mucho más importantes para algunos tipos de almacenamiento que para otros. Estudios recientes han demostrado que los sistemas de memoria están distribuidos en circuitos neuronales corticales específicos¹⁸⁻²⁰. En 1958 Penfield²¹, discípulo de Sherrington, fue el primero que obtuvo pruebas de que los procesos de memoria podrían localizarse en regiones encefálicas específicas^{22,23}. A partir de las décadas de

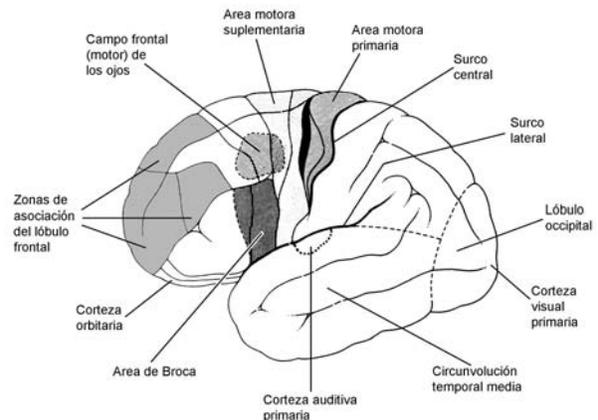


Figura 3. Representación funcional de diferentes áreas encefálicas que participan en el aprendizaje y la memoria.

los 60 y 70, gracias a estudios clínicos y trabajos experimentales con animales, se define a la memoria como un sistema en el que los procesos encefálicos interrelacionados permiten almacenar y recuperar un tipo específico de información. Por lo tanto, para entender la organización neuronal en una conducta compleja como es la presentación de un discurso, debemos analizar no sólo las propiedades individuales de las células y las vías por las que se conduce la información, sino también las propiedades de las redes de los circuitos funcionales encefálicos, pues diversos trabajos experimentales de naturaleza conductual y electrofisiológica realizados en las últimas décadas, demuestran que tanto el aprendizaje como la memoria se codifican mediante cambios dependientes de la actividad entre las conexiones nerviosas, tal como se describió con el descubrimiento de la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés)^{14,24-32}.

Tipos de memoria

La memoria puede clasificarse de acuerdo con el tiempo durante el cual es efectiva en: memoria a corto plazo y memoria a largo plazo. Además, la memoria también puede categorizarse de acuerdo con la naturaleza de lo que se recuerda en: memoria declarativa y memoria no declarativa o de procedimiento^{3,9,20,33-35}.

Memoria a corto plazo y estructuras encefálicas involucradas

Este tipo de memoria abarca las que se conocen como memoria inmediata, primaria, operacional,

activa o de trabajo. La memoria inmediata es la capacidad habitual para mantener en la mente una experiencia durante algunos segundos. La capacidad para este tipo de registro es muy grande, involucra a todas las modalidades (visual, verbal, táctil, entre otros) y nos brinda el sentido continuo del presente. La memoria a corto plazo es el tipo de memoria que nos permite mantener información por poco tiempo (de segundos a minutos) una vez pasado el momento actual; es decir, es un tipo de memoria temporal, de capacidad limitada, requiere repetición continua y nos permite realizar actividades cognitivas básicas e inmediatas. La memoria de trabajo se refiere a la capacidad para mantener las cosas en la mente el tiempo suficiente como para llevar a cabo acciones secuenciales. En la actualidad se sabe que la memoria de trabajo está compuesta por dos sistemas: uno de control de la atención, con capacidad muy limitada, llamado *administrador central*, que es el que supervisa y coordina la actividad de dos sistemas subordinados que son articulatorio y fonológico, encargados de manipular la información proveniente del lenguaje; y otro, llamado *agenda visuoespacial*, que se responsabiliza de manejar las imágenes mentales. Así, el buen funcionamiento de la memoria de trabajo depende de las áreas sensoriales primarias, del lóbulo prefrontal, núcleo dorso-mediano tálamo y neocortical, entre otras (figura 1 y 4)³⁶⁻³⁸. La diferencia fundamental con la memoria a corto plazo es que mientras en ésta utilizamos un sólo sistema de memoria, la memoria de trabajo implica la activación de múltiples sitios encefálicos en los que se almacena temporalmente la información (memoria activa). En este caso no somos conscientes de toda la información que se está utilizando al mismo tiempo; por ejemplo, cuando andamos en bicicleta ponemos en marcha distintos tipos de información, tanto sensorial como motora, que son procesados en el mismo momento. Toda esta información está localizada en diferentes regiones encefálicas y les vamos prestando atención de acuerdo con la necesidad que tengamos en el momento de su aplicación^{4,7-9,39,40}. La información procesada en cualesquiera de los sistemas de la memoria de trabajo tiene la posibilidad de acceder a la memoria a largo plazo. Se cree que los dos sistemas de repetición están localizados en partes diferentes de las cortezas de asociación posteriores; por tanto, las lesiones de la corteza extraestriada alteran la repetición de las imágenes visuales, mientras que las lesiones en la corteza parietal alteran la repetición de las imágenes espaciales^{3,8,33,34,38,41}.

Memoria a largo plazo y estructuras encefálicas involucradas:

Este tipo de memoria retiene información durante un tiempo variable: desde minutos hasta tiempos ilimitados. Se subdivide en memoria declarativa o explícita y memoria no declarativa, implícita o procedimental.

a. Memoria declarativa o explícita: permite al sujeto comunicarse bajo una forma verbal o no verbal y debe referirse al acontecimiento. Es el tipo de memoria con la que recordamos o evocamos, el “*que*” de las experiencias previas, objetos, rostros, nombres, conceptos, hechos, etc. Por eso puede ser más de carácter episódico o semántico. El acceso a esta memoria es consciente y el área cerebral relacionada es el lóbulo temporal. La memoria declarativa habitualmente la conocemos con el término de “*memoria*” en el uso cotidiano. Aunque no existe un límite claro del número de recuerdos declarativos que el encéfalo puede almacenar, puede haber gran diversidad en la facilidad y velocidad con que se adquiere nueva información. Los estudios de seres humanos con memorias anormalmente buenas sugieren que el límite del almacenamiento de la información declarativa es notablemente elevado.

La memoria declarativa a su vez se subdivide en *memoria semántica* y *memoria episódica*: los conocimientos guardados en la primera no tienen contexto, mientras que la información almacenada en la memoria episódica es de naturaleza autobiográfica (por ejemplo, recordar qué hicimos el domingo pasado). El funcionamiento de la memoria episódica depende de la integridad del hipocampo, giro dentado o circunvolución dentada, de la amígdala y núcleos talámicos³⁶ (figura 1 y 4). Además hay otras áreas involucradas en la codificación y almacenamiento de la información.

b. Memoria no declarativa, implícita o procedimental: se construye lentamente a través de la repetición de muchos ensayos, permite al individuo que revele la información a través de un comportamiento (por ejemplo, andar en bicicleta). Es decir; se expresa a través de conductas, tiene que ver con el “*cómo*”, por ejemplo de los actos o hábitos que la persona ejecuta, sus habilidades, destrezas, cómo se hacen las cosas. El acceso es inconsciente y las áreas cerebrales relacionadas son el hipocampo, ganglios basales y el cerebelo, entre otras (figuras 1, 2 y 4)^{3,4,8,20,36,37}.

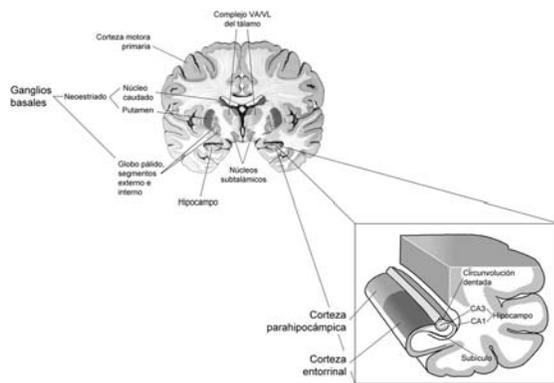


Figura 4. Componentes de los ganglios basales y de algunas zonas encefálicas relacionadas con aprendizaje y memoria. Se muestran áreas específicas del hipocampo.

Memoria declarativa o explícita y estructuras encefálicas involucradas:

Estudios realizados con pacientes humanos y con animales de experimentación sugieren que el conocimiento almacenado como memoria explícita primero se adquiere a través del procesamiento en una o más de las tres áreas de asociación multimodal de la corteza (las cortezas prefrontal, límbica y parieto-occipitotemporal) (figura 1, 2 y 3). Estas áreas reciben información de las cortezas sensitivas primarias: visual (lóbulo occipital), auditiva (lóbulo temporal) y somato-sensorial (lóbulo parietal) y crean para nosotros una experiencia completa de nuestro medio. Las áreas asociativas multimodales resultan decisivas para nuestra capacidad de comunicarnos mediante el lenguaje, para usar la razón con el fin de extrapolar los acontecimientos del futuro partiendo de las experiencias presentes, para trazar complejos planes de gran alcance, y para imaginar y crear cosas que nunca habían existido. Es decir, estas áreas corticales son responsables de tres funciones superiores: lenguaje, apreciación espacial y planificación del comportamiento. Desde las cortezas asociativas multimodales, la información es transportada en serie a las cortezas parahipocámpica y perirrinal, después a la corteza entorrinal, circunvolución dentada, hipocampo, subículo y finalmente de nuevo hacia la corteza entorrinal. Desde aquí la información es devuelta hacia las cortezas del parahipocampo y perirrinal, y por último de nuevo a las áreas asociativas multimodales de la neocorteza^{36,42} (figura 1 y 4). Por lo tanto, en el procesamiento de la información para el almacenamiento de la memoria explícita, la corteza entorrinal tiene una

doble función. Primero, es la principal fuente de aferencias hacia el hipocampo, pues se proyecta a la circunvolución dentada a través de la vía perforante y de esta manera proporciona aferencia vital a través de la cual la información polimodal de las cortezas de asociación alcanzan al hipocampo. Segundo, la corteza entorrinal es también la principal vía de salida del hipocampo, pues la información que llega al hipocampo desde las cortezas de asociación polimodal y la que va desde el hipocampo a las cortezas de asociación convergen en la corteza entorrinal. Es por tanto comprensible que las alteraciones de la memoria por lesiones de la corteza entorrinal son en particular graves, y que esta alteración afecte no simplemente a una sino a todas las modalidades sensitivas^{3,43,44}. De hecho, las alteraciones anatomopatológicas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, la principal enfermedad degenerativa que afecta el almacenamiento en la memoria explícita, se producen en la corteza entorrinal⁴⁵⁻⁴⁹. Las pruebas clínicas de diversos pacientes, así como los estudios con animales de experimentación, sugieren que una lesión limitada a cualesquiera de los componentes principales del sistema puede tener un efecto importante en el almacenamiento de la memoria. Las diferentes regiones del lóbulo temporal medial pueden no tener funciones equivalentes. Aunque el hipocampo es importante para el reconocimiento de objetos, otras zonas del lóbulo temporal medial pueden ser incluso más importantes, sobre todo si se considera que el reconocimiento de objetos tiene lugar en dos etapas relativamente indiferenciadas, que son: **1.** Mirar el objeto y **2.** Asociar el conocimiento general del objeto con la percepción. Por lo tanto, el único modo posible de desorganizar el reconocimiento de objetos es desordenar visión o conocimiento general. La lesión en las cortezas perirrinal, parahipocámpica y entorrinal^{36,50} (figura 1) que respeta al hipocampo subyacente produce una mayor deficiencia en el almacenamiento de memoria y el reconocimiento de objetos, que las que provocan las lesiones selectivas del hipocampo que respetan la corteza que lo recubre. Por otro lado, el hipocampo puede ser relativamente más importante para la representación espacial. En los ratones y ratas las lesiones del hipocampo interfieren en la memoria para espacio y contexto, las células individuales en el hipocampo codifican información espacial específica; sin embargo, es notable que las células que tienen propiedades espaciales generan potenciales con algunas tareas y también causan potenciales correlacionados con propiedades no espaciales, cuando la tarea por realizar demanda el cambio. La

neuroimagen funcional encefálica de seres humanos normales muestra que la memoria espacial involucra en mayor grado a la actividad del hipocampo en el hemisferio derecho que la memoria para palabras, objetos o personas, mientras que estos últimos implican mayor actividad en el hipocampo del hemisferio izquierdo dominante. Estos hechos fisiológicos son congruentes con el hallazgo de las lesiones del hipocampo derecho que causan problemas con la orientación espacial, mientras que las lesiones del hipocampo izquierdo producen defectos en la memoria verbal^{3,40,44,51-53}.

El hecho de que los pacientes con amnesia sean capaces de recordar su infancia, la vida que tuvieron, así como el conocimiento objetivo que adquirieron antes de la lesión del hipocampo sugiere que el hipocampo es sólo una estación transitoria en el camino hacia la memoria a largo plazo. Si es así, el almacenamiento a largo plazo del conocimiento episódico y semántico tendría lugar en las zonas de asociación unimodal o multimodal de la corteza cerebral que procesan inicialmente la información sensorial. Los estudios realizados con pacientes amnésicos han demostrado que a pesar del daño causado por la amnesia, los sujetos conservan intacto un rango de capacidades de aprendizaje, entre las que están habilidades motoras, percepción y experiencias de aprendizaje, así como adaptaciones sensoriales, de percepción fundamental y estímulos para el vocabulario. Por ejemplo, cuando se mira a alguien a la cara, la información sensorial es procesada en una serie de zonas de la corteza cerebral dedicadas a la información visual, entre ellas el área de asociación visual unimodal en la corteza inferotemporal específicamente encargada del reconocimiento de las caras. Al mismo tiempo, la información visual es también transferida, a través de la corteza de asociación mesotemporal, a las cortezas parahipocámpica, perirrinal y entorrinal, desde aquí, a través de la vía perforante, al hipocampo. El hipocampo y el resto del lóbulo temporal medial pueden actuar entonces, durante un período de días o semanas, para facilitar el almacenamiento de la información sobre la cara inicialmente procesada por el área de asociación visual del lóbulo inferotemporal. Las células de la corteza de asociación visual que se ocupan de las caras están interconectadas con otras regiones que, según se cree, almacenan conocimiento adicional sobre la persona cuya cara se está viendo, estas conexiones podrían también estar reguladas por el hipocampo. Por lo tanto, el hipocampo podría también servir para reunir los diversos componentes del recuerdo ricamente elaborado de una persona^{3,40,44,52,53}.

Visto de esta manera, el sistema hipocámpico mediaría los pasos iniciales del almacenamiento a largo plazo. Entonces transferiría lentamente la información al sistema de almacenamiento neocortical. La adición relativamente lenta de información a la neocorteza permitiría que los nuevos datos fueran almacenados de manera que no distorsionen la información existente. Si las áreas de asociación son los últimos depósitos de la memoria explícita, entonces el daño de la corteza de asociación destruiría o alteraría el recuerdo del conocimiento explícito que se adquirió antes de la lesión. Los pacientes con lesiones en las áreas de asociación tienen dificultad para reconocer caras, objetos y lugares de su mundo habitual. Por ejemplo, es bien sabido que el hemisferio izquierdo tiene un papel crucial en el reconocimiento del significado de los objetos comunes. Desde luego, las lesiones de diferentes áreas de asociación ocasionan defectos específicos, en la memoria semántica o episódica^{3,40,53}. El conocimiento semántico u objetivo lo formamos a través de las asociaciones a lo largo del tiempo. Se cree que la capacidad de recordar y utilizar el conocimiento -nuestra eficiencia cognitiva- depende de lo bien que estas asociaciones hayan organizado la información que retenemos. Cuando recordamos un concepto nos viene a la mente sin problemas y de forma continua. Sin embargo, estudios de sujetos con daño en las cortezas de asociación han mostrado que diferentes representaciones de un objeto se almacenan de forma separada. Estos estudios han dejado claro que nuestra experiencia del conocimiento es sin fisuras, ordenado, y con una base de datos con referencias cruzadas que es el producto de la integración de múltiples representaciones encefálicas en diversos lugares anatómicos y funcionales, cada uno implicado en un sólo aspecto del concepto que vino a la mente. Es decir, se sugiere que se establecen diferentes valores a partir de canales sensoriales múltiples, que son importantes en la adquisición de diferentes categorías de conocimiento; tales discrepancias de valores pueden ser la base de la organización categórica de los sistemas encefálicos del conocimiento semántico. Por lo tanto, no hay un almacén de memoria semántica general, es decir, el conocimiento semántico no se almacena en una región encefálica única; más bien, cada vez que el conocimiento sobre algo es recordado, el recuerdo se construye a partir de diferentes fragmentos de información, cada uno de los cuales se deposita en almacenes de memoria especializados (dedicados). Como resultado, el daño en una área específica cortical puede provocar pérdida de información específica y, por tanto, fragmentación del conocimiento^{3,40,54,55}.

Por ejemplo, la lesión en la corteza parietal posterior puede ocasionar *agnosia visual asociativa*. Este trastorno incluye tres criterios: **1.** Dificultad para reconocer una diversidad de objetos presentados visualmente, como se demuestra nombrándolos o mediante pruebas de reconocimiento no verbales, como agrupándolos según su categoría semántica o gesticulando para indicar sus funciones normales; **2.** Incluye el reconocimiento normal de objetos mediante modalidades diferentes de la visión, por ejemplo tocando el objeto, escuchando su sonido característico o habiéndose dado su definición verbal; **3.** Consiste en la percepción visual intacta, o al menos, la percepción visual que parece adecuada para la tarea del reconocimiento del objeto. Este criterio se comprueba habitualmente porque los pacientes copian o dibujan objetos que no pueden reconocer, o emparejan estímulos por semejanza o diferencia. Por ejemplo, un individuo no era capaz de describir o demostrar el uso de un objeto si no podía nombrarlo; si se equivocaba en el nombre de un objeto, su demostración del uso correspondía con la identificación equivocada; el reconocimiento mejoraba muy ligeramente cuando se le proporcionaba la categoría del objeto (por ejemplo, algo para comer) o cuando se le pedía que señalara hacia un objeto nombrado, en vez de pedirle que lo nombrara^{3,51,53,56,57}.

Así como el conocimiento verbal y visual de los objetos implica a diferentes circuitos, el conocimiento visual supone aún una mayor especialización. Por ejemplo, el conocimiento visual de las caras y de los objetos inanimados está representado en diferentes zonas de la corteza. Las lesiones en la corteza inferotemporal pueden ocasionar *prosopagnosia*, que es la incapacidad para reconocer caras familiares o aprender nuevas, pero estas lesiones pueden dejar intactos otros aspectos del reconocimiento visual^{40,51,52,56,58-63}. Estudios con tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) muestran que el reconocimiento de objetos activa la corteza occipitotemporal izquierda y no las áreas del hemisferio derecho asociadas con el reconocimiento facial. Otros estudios de neuroimagen y registro electrofisiológico han reportado distintas regiones de la corteza temporal ventral de humanos, especializadas en la percepción de caras y dos categorías de objetos (casas y sillas). Por lo tanto, no todo nuestro conocimiento visual está representado en el mismo lugar en corteza occipitotemporal, sino que hay una organización topológica para la información acerca de la forma del objeto en la corteza temporal ventral posterior que bien puede ser análoga con la bien conocida topología de la

corteza sensorial^{38,51,64}.

Los defectos del reconocimiento de objetos de categorías específicas fueron descritos en 1988 por McCarthy y Warrington⁵⁴, quienes advirtieron que ciertas lesiones interfieren en la memoria de los objetos vivos pero no con la memoria de los objetos inanimados o manufacturados. Por ejemplo, el conocimiento verbal de un paciente acerca de las cosas vivas estaba muy alterado; cuando se le pidió que definiera a un rinoceronte, el paciente respondió escuetamente "*animal*"; pero cuando se le mostró un cuadro de un rinoceronte respondió "*enorme, pesa alrededor de una tonelada, vive en África*". El conocimiento semántico del mismo paciente acerca de los objetos inanimados era fácilmente accesible tanto mediante pistas verbales como visuales; por ejemplo, cuando se le pidió que definiera una carretilla, contestó: "es el objeto que tenemos aquí en el jardín y es utilizado por las personas encargadas del mantenimiento en nuestros edificios, para transportar todo tipo de cosas"^{53,55,57,65-67}.

Para investigar mejor el correlato nervioso del conocimiento específico de las categorías para objetos animados e inanimados, en 1996 Martin, *et al*⁶⁸ utilizaron estudios con PET para dibujar el mapa de las regiones encefálicas normales que están asociadas con denominación de animales y las regiones que están implicadas en la denominación de herramientas. Observaron que tanto la denominación de animales como de herramientas incluía activación bilateral de los lóbulos temporales ventrales y del área de Broca³⁶ (figura 3), el hecho de nombrar animales activaba selectivamente el lóbulo occipital medial izquierdo, una región involucrada en las fases tempranas del procesamiento visual. En contraste, la denominación de herramientas activaba el área premotora izquierda³⁶ (figura 2), una zona que también se activa con los movimientos de las manos, así como una área en el giro temporal medial izquierdo³⁶ (figura 3) que se activa cuando se pronuncian palabras de acción. Por lo tanto, las regiones encefálicas activas durante la identificación de objetos dependen en parte de las propiedades intrínsecas de los objetos que son presentados^{3,52,64,68}; mientras que unas lesiones en áreas de asociación multimodal interfieren con el conocimiento semántico, otras lo hacen con la capacidad para recordar cualquier acontecimiento episódico experimentado hasta unos minutos antes, entre ellos los acontecimientos dramáticos personales como accidentes y muertes en la familia que tuvieron lugar antes de un traumatismo. Llama la atención que los pacientes con pérdida de memoria episódica conserven la capacidad de recordar amplias reservas del conocimiento objetivo

(semántico). Un paciente podría recordar todos los hechos personales sobre sus amigos y personas famosas, como sus nombres y características, pero sería incapaz de recordar cualquier acontecimiento específico que afecte a estos individuos³. Las áreas de la neocorteza que parecen estar especializadas en el almacenamiento a largo plazo del conocimiento episódico son las zonas de asociación de los lóbulos frontales³⁶ (figura 3). Estas áreas prefrontales trabajan con otras zonas de la neocorteza para posibilitar el recuerdo del cuándo y dónde sucedió un acontecimiento pasado. Un síntoma en particular sorprendente en los pacientes con lesiones del lóbulo frontal es su tendencia a olvidar cómo se adquirió la información, deficiencia llamada *amnesia de la fuente*. Puesto que tener la capacidad de asociar un fragmento de información con tiempo y lugar donde fue adquirido es básico para determinar con qué precisión recordamos los episodios concretos de nuestra vida, una deficiencia en la fuente de información interfiere de manera destacada en la precisión del recuerdo del conocimiento episódico. Los hallazgos conductuales y electrofisiológicos muestran que la memoria de la fuente está más afectada en los sujetos de mayor edad que la memoria para recordar objetos, y al parecer esto se debe más a la disminución funcional frontal que tienen los adultos mayores, que a los cambios en la función del lóbulo temporal medial^{3,69-75}.

Memoria no declarativa o implícita y estructuras encefálicas involucradas

La memoria implícita, también llamada procedimental, se caracteriza porque es inaccesible al recuerdo consciente y se expresa básicamente en la ejecución, no en las palabras. Es la información que nos permite ejercer hábitos cognitivos y motores. Es la memoria de las cosas que con frecuencia hacemos. Suele ser una memoria fiel, rígida y duradera, derivada de tipos de aprendizaje básico y filogenéticamente antiguos, como la habituación y sensibilización, aprendizaje perceptivo y motor o los condicionamientos clásico e instrumental. La memoria no declarativa puede estudiarse en diversos sistemas de percepción o reflejos tanto en vertebrados como en invertebrados. Diferentes formas de memoria implícita se adquieren a través de diferentes maneras de aprender y afectan a regiones encefálicas distintas, sin embargo, su principal lugar de almacenamiento radica en estructuras subcorticales, como el neostriado (caudado y putamen)³⁶ (figura 4). Un ejemplo es la memoria adquirida a través del condicionamiento del miedo, que es

una forma de condicionamiento clásico a través del cual un estímulo emocionalmente neutro es capaz de producir reacciones emocionales por su asociación temporal con un estímulo adverso. Se ha constatado que la amígdala³⁶ (figura 1) es necesaria para el aprendizaje y expresión de este condicionamiento, y, por lo tanto, está implicada en el aprendizaje emocional^{3,8,76,77}. Los psicólogos, a menudo, estudian las formas implícitas de la memoria mediante la exposición de los animales a experiencias sensoriales controladas. De estos estudios han surgido dos procedimientos o modelos principales que han identificado dos subclases principales de memoria implícita: *no asociativa* y *asociativa*. En el aprendizaje no asociativo el sujeto aprende sobre las propiedades de un único estímulo, mientras que en el *aprendizaje asociativo* el sujeto aprende sobre la relación entre dos estímulos o entre un estímulo y una conducta. En la vida diaria las formas elementales de aprendizaje no asociativo son habituación y sensibilización. La *habituación* es la forma más simple de aprendizaje implícito y se refiere a la disminución de la respuesta a un estímulo benigno cuando este estímulo se presenta repetidas veces; por ejemplo, un sujeto responde primero a un estímulo nuevo prestándole atención con una serie de respuestas de orientación; si el estímulo no es ni benigno ni perjudicial, el sujeto aprende, después de la exposición repetida, a ignorarlo. Es decir; cuando un individuo recibe repetidas veces un estímulo inocuo, aprende a habituarse a él. Por el contrario, con un estímulo nocivo, el sujeto suele aprender a responder más enérgicamente no sólo a ese estímulo, sino también a otros, incluso los inocuos. Los reflejos de defensa retracción y escape se exaltan. Esta facilitación de respuestas reflejas, se denomina *sensibilización* y es más compleja que la habituación, pues un estímulo aplicado en una vía produce una variación en la intensidad del reflejo de otra vía. Como la habituación y sensibilización tienen una forma a corto plazo y a largo plazo; por ello, aunque una descarga única en la cola de un animal produce sensibilización a corto plazo que dura minutos, la sensibilización producida por cinco minutos descargas o más en la cola que durara días o semanas. Así, una sinapsis puede participar en más de un tipo de aprendizaje y almacenar más de un tipo de memoria. Sin embargo, la habituación y sensibilización emplean mecanismos celulares diferentes^{2,3,20,78}.

También se han diferenciado dos formas de aprendizaje asociativo basándose en los procedimientos experimentales utilizados para establecer el aprendizaje. El *condicionamiento clásico* que implica aprender una

relación entre dos estímulos, y *condicionamiento operante* que supone aprender la relación entre la conducta de un organismo y las consecuencias de dicha conducta. El *condicionamiento operante* también es conocido como aprendizaje instrumental o por ensayo y error. Se caracteriza porque los organismos emiten, espontáneamente, un número indeterminado de respuestas que forman parte de su repertorio conductual (caminar, emitir sonidos, acicalarse, etc.). A estas respuestas se les denomina operantes. Si alguna de estas respuestas es seguida de algún evento o estímulo favorable para el organismo, entonces esa conducta tenderá a repetirse. Al estímulo favorable que sigue a la respuesta se le llama reforzador^{2,78-84}.

El *condicionamiento clásico* es una de las formas más sencillas de aprendizaje asociativo. También se le llama Pavloviano, pues en 1927; Pavlov lo describió al reconocer que el aprendizaje consistía con frecuencia en responder a un estímulo que en origen no desencadenaba respuesta. Pavlov contó con un estímulo: la comida, que provoca una respuesta refleja, salivación. A este estímulo se le denomina estímulo incondicionado (EI) y la respuesta refleja que provoca es la respuesta incondicionada (RI). En una segunda fase, emparejó un estímulo neutro (el sonido de un diapasón) con él EI. El tono del diapasón se considera un estímulo neutro porque no produce la respuesta que se pretende provocar, la secreción salival. La asociación sucesiva del estímulo neutro con él EI hizo que el sonido también provocará la respuesta de secreción. Entonces, el sonido pasa a denominarse estímulo condicionado (EC) y la respuesta producida se conoce como respuesta condicionada (RC). Por lo tanto, la base del condicionamiento clásico es: asociar un EC con un EI para producir con el primero una respuesta parecida a la provocada por el segundo. Dado que la RC es muy similar a la respuesta refleja producida por el EI, al proceso de condicionamiento clásico o pavloviano también se le conoce como *reflejo condicionado*^{78,81,85-91}. Durante años se pensó que el aprendizaje asociativo se podría inducir simplemente emparejando cualquiera de dos estímulos elegidos de manera arbitraria, o cualesquier respuesta y reforzador. Estudios recién han mostrado que el aprendizaje asociativo está limitado por importantes factores biológicos. Como sabemos, los animales en general aprenden a asociar los estímulos que son importantes para su supervivencia, pues el encéfalo es capaz de percibir algunos estímulos y no otros. Como resultado, puede diferenciar algunas relaciones entre cosas en el medio y no otras; por ejemplo, los animales aprenden a evitar ciertos alimentos en su medio natural

que contienen veneno³. También se ha visto que lesiones de varias regiones del encéfalo que son importantes para tipos implícitos de aprendizaje afectan a las respuestas condicionadas clásicas simples. El caso mejor estudiado es el condicionamiento clásico del reflejo palpebral protector en los conejos, una forma específica de aprendizaje motor en la que el cerebelo juega un importante papel. Dicho reflejo consiste en el parpadeo condicionado que puede establecerse emparejando un estímulo auditivo (EC) con un soplo de aire en el ojo (EI), lo que origina un parpadeo. Thompson, *et al*¹⁹ observaron que cuando se presenta un tono como EC se activan neuronas del sistema auditivo, y a través de las vías auditivas, esta información se desplaza hasta los núcleos pontinos, y de aquí, hacia el cerebelo. La entrada al cerebelo a través de las fibras musgosas llega hasta la corteza y envía colaterales al núcleo interpósito de los núcleos profundos. Por su parte, el soplo de aire como EI, activa al núcleo del trigémino, formado por las neuronas que reciben información sensorial de los receptores de la córnea y de la piel periocular. Esta información cruza la línea media y llega a la oliva inferior, cruza nuevamente la línea media y llega al cerebelo, a través de las fibras trepadoras, tanto a la corteza como al núcleo interpósito. Por lo tanto, por la confluencia de los dos estímulos (EC y EI), en este núcleo profundo, es en donde se elabora la respuesta palpebral condicionada^{20,42,85,92-98}.

Es indudable que en condiciones normales, el cerebelo juega un papel importante en la adquisición del aprendizaje motor. Diversos estudios de imágenes funcionales (PET o resonancia magnética RM) del encéfalo respaldan el concepto de que el cerebelo participa activamente en la adquisición de nuevos conocimientos así como en estados emocionales^{42,99-103}. Ito, *et al* han mostrado que el cerebelo está implicado en otra forma de memoria implícita, el reflejo vestibulo-ocular, que es una respuesta coordinada que mantiene los ojos sobre un objetivo fijo cuando se gira la cabeza. Es un reflejo de latencia corta, en el que el movimiento de la cabeza en una dirección es percibido por el laberinto vestibular, y se inician movimientos del ojo en la dirección opuesta con el fin de mantener la imagen en la misma posición en la retina. La velocidad del movimiento de los ojos respecto al de la cabeza (la ganancia del reflejo) no es fija, sino que puede modificarse por la experiencia. Por ejemplo, cuando una persona se pone por primera vez unas gafas de aumento, los movimientos oculares provocados por el reflejo vestibulo-ocular no son lo suficientemente grandes como para impedir que la imagen se mueva por

la retina; no obstante, con la experiencia, la ganancia del reflejo aumenta gradualmente y el ojo puede de nuevo fijar la imagen con precisión. Como sucede con el condicionamiento del parpadeo, se ha demostrado que los cambios aprendidos en el reflejo vestibulo-ocular requieren no sólo del cerebelo (el flóculo) sino que también se provocan cambios persistentes de la transmisión sináptica en los núcleos vestibulares que se localizan en el tronco encefálico. Dichos cambios en la transmisión sináptica también se conocen como eficacia sináptica y ésto es sinónimo de plasticidad sináptica que es un importante mecanismo celular para la formación de la memoria en los circuitos neuronales encefálicos^{3,42,93,104-107}.

Engrama, huella mnésica o geografía de la memoria

Con este término se denomina a la representación física o localización encefálica de un recuerdo. En los años 20 y a partir de estudios con animales, se demostró que el tamaño de una lesión en la corteza cerebral provocada era más importante para la pérdida de la capacidad de aprender o recordar que el lugar en que ese daño se producía, por lo que se dedujo que en realidad toda la corteza cerebral participaba, en mayor o menor medida, en los procesos de aprendizaje y evocación de la memoria. Después se comprobó que estos hallazgos eran erróneos, y que no todas las áreas corticales contribuyen en igual medida a la formación de la memoria. Sin embargo, la conclusión de que los recuerdos estaban distribuidos por toda la corteza cerebral era correcta. En 1949 Hebb¹⁰⁸ postuló que la representación interna de un objeto (por ejemplo, un círculo dibujado en un trozo de papel) dependía de todas las células corticales que eran activadas por ese estímulo. Hebb denominó a este grupo de neuronas activadas simultáneamente, ensamble neuronal, e imaginó que todas estas células estaban conectadas entre sí formando un sistema general en el que se relaciona la conducta y la organización sináptica a través de redes neuronales dinámicas. La estimulación sostenida del ensamble neuronal conduciría a la consolidación, término que se refiere a los procesos que alteran la información reciente acumulada, todavía lábil, para hacerla más estable y almacenarla a largo plazo. En la consolidación intervienen diversas áreas encefálicas y el hipocampo desempeña un papel importante. Es un proceso complejo que implica la expresión de genes y la síntesis de nuevas proteínas, lo que induce cambios estructurales que almacenan la memoria de

manera estable a lo largo del tiempo^{3,4,7,109-113}.

CONCLUSIONES

El aprendizaje y memoria son dos de los procesos a través de los cuales el medio altera la conducta. Es importante considerar que las adaptaciones en el comportamiento son indispensables para la sobrevivencia. Estas adaptaciones requieren de ajustes en los sistemas encefálicos motores, sensoriales y de asociación límbica, unimodal, multimodal, etc., así como en sistemas más especializados para almacenar información, ya sea a corto o a largo plazo, y de hechos o procedimientos. Es evidente que el aprendizaje y la memoria no están confinados a una zona específica del encéfalo, ni a un número especializado de "células de la memoria" que almacenan experiencias de nuestras vidas y conductas aprendidas, independientemente del resto de las funciones encefálicas. En la actualidad sabemos que la memoria declarativa depende de manera importante del hipocampo y de estructuras relacionadas, la memoria procedimental involucra al estriado y, los vestigios de la memoria de trabajo se localizan en varias zonas encefálicas. Desde el punto de vista funcional, el aprendizaje y la memoria resultan de la actividad fisiológica repetitiva de millones de neuronas, ensambladas en circuitos neuronales específicos, que lleva al reforzamiento de las conexiones sinápticas involucradas y a cambios de plasticidad sináptica. También, durante aprendizaje y memoria se activan segundos mensajeros y se modifican proteínas sinápticas existentes. Algunos de estos cambios temporales se convierten en permanentes (memoria a largo plazo), por alteración en la estructura de la sinapsis. Por lo tanto, es necesario continuar con trabajos de investigación encaminados a entender cada vez más los diversos eventos que suceden normalmente durante los procesos de aprendizaje y memoria. Con base en estos conocimientos podremos inferir lo que sucede en trastornos de aprendizaje y memoria y esto nos permitirá diseñar mejores fármacos, cuyos mecanismos de acción suplan o promuevan la formación de compuestos específicos indispensables para que los procesos se lleven a cabo de manera integral.

Agradecimientos

Los autores agradecen al licenciado en artes visuales Mauricio Zárate por la ilustración del trabajo.

REFERENCIAS

1. Programa Nacional de Salud 2001-2006 Primera edición, 2001. Secretaría de Salud. <http://www.ssa.gob.mx> [29.09.2006].
2. Kandel ER, Schwartz JH. Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science* 1982; Oct 29; 218: 433-43.
3. Kandel RE, Kupfermann I, Iversen S. Aprendizaje y memoria. In: Kandel RE, Schwartz HJ, Jessell MT, eds. Principios de neurociencia. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001;1227-46.
4. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Sistemas de la memoria. In Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurociencia explorando el cerebro. Barcelona: Masson-Williams & Wilkins; 1998;514-45.
5. Leff P, Romo-Parra H, Medécigo M, Gutiérrez R, Anton B. Synaptic plasticity: understanding the neurobiological mechanisms of learning and memory. Part I. *Salud Mental* 2001; 24(2):43-9.
6. Pujol GX. Paisajes en el cerebro. <http://www.elpais.com/articulo/futuro/Paisajes/cerebro/elpepusocfut/2006> El Pais.es [03.05.2006].
7. Vázquez GH. Neuroanatomía de la Memoria. Diagnóstico en neurociencias. <http://www.neurodiagnostico.com.ar> info@diagnostico.com.ar Octubre - Año 2005. [12.02.2006].
8. Morgado I. Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes. *Rev Neurol* 2005; 40(5): 289-97.
9. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, La Mantia AS, Mc Namara JO. Memoria Humana. In: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, Mc Namara JO. Invitación a la neurociencia. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001; 597-611.
10. Deutsch JA, Deutsch D. Attention: some theoretical considerations. *Psychol Rev* 1963; 70: 80-90.
11. Hernández-Peon R, Scherrer H, Jouvet M. Modification of electric activity in cochlear nucleus during attention in unanesthetized cats. *Science* 1956;24;123(3191):331-2.
12. Hillyard SA, Vogel EK, and Luck SJ. Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention: electrophysiological and neuroimaging evidence. *Phil Trans R. Soc Lond B* 1998; 353:1257-70.
13. Broca P. Remarks on the seat of the faculty of articulate language, followed by an observation of aphemia. In: Some Papers on the Cerebral Cortex. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1960;49-72.
14. Milner B, Squire LR, and Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 1998; 20: 445-68.
15. Monod-Broca P. Broca Paul. 1824-1880. *Ann Chir* 2001; 126(8): 801-7.
16. Roth HL. Finding language in the matter of the brain: origins of the clinical aphasia examination. *Semin Neurol* 2002; 22(4): 335-48.
17. Sabbatini RME. A Brief Biography of Pierre Paul Broca. <http://www.cerebromente.org.br/n02/historia/broca.htm> [12.062006].
18. Leff P, Romo-Parra H, Calva JC, Acevedo R, Gutiérrez R, Anton B. Synaptic Plasticity: understanding the neurobiological mechanisms of learning and memory. Part II. *Salud Mental* 2001; 24(3):35-44.
19. Thompson RF. The neurobiology of learning and memory. *Science* 1986; 233(4767): 941-47.
20. Thompson RF. In search of memory traces. *Annu Rev Psychol* 2005; 56:1-23.
21. Penfield W. Functional localization in temporal and deep sylvian areas. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1958; 36:210-26.
22. Wilder Graves Penfield. <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/3099.html> [2.10.2006]
23. Bliss TVP and Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 32: 331-56.
24. Bliss TVP and Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31-9.
25. Leff P, Matus M, Hernández A, Medécigo M, Torner C, Antón B. Understanding the Neurobiological Mechanisms of Learning and memory. Memory systems of the brain, long term potentiation, and synaptic plasticity. Part III A. *Salud Mental* 2002; 25(3): 64-77.
26. Leff P, Retana I, Arias-Caballero A, Acevedo R, Salazar A, Martínez C, et al. Understanding the neurobiological mechanisms of learning and memory: cellular, molecular and gene regulation implicated in synaptic plasticity and long term potentiation. Part IV B. *Salud Mental* 2004; 27(3): 26-37.
27. Madani R, Hulo S, Madani N, Steimer T, Muller D, et al. Enhanced hippocampal long-term potentiation and learning by increased neuronal expression of tissue-type plasminogen activator in transgenic mice. *EMBO J* 1999; 18(11): 3007-12.
28. Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 2006; 313(5790):1093-7.
29. Atherton JS. Learning and teaching: memory (on line) UK. <http://www.learningandteaching.info/learning/memory.htm> [2.05.2006].
30. Atkinson RC, Shiffrin RM. The control of short-term memory. *Sci Am* 1971; 225(2): 82-90.
31. Eichenbaum H. Neuroscience: how does the brain organize memories?. *Science* 1997; 77(5324): 330-2.
32. Carpenter MB. Neuroanatomía Fundamentos. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1994.
33. Corte FG, Ortiz X, Ostrosky-Solís F. Detección de deterioro cognitivo y demencia leve en población mexicana utilizando la escala breve del estado mental, la escala de Blessed y Neuropsi. Geragogia.net 2001. <http://www.geragogia.net/editoriali/scale.html> [25.09.2005].
34. Ungerleider LG, Courtney SM, Haxby JV. A neural system for human visual working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 883-90.
35. Eichenbaum H. To Cortex: Thanks for the Memories. *Neuron* 1997; 19: 481-4.
36. Luria AR. Las funciones corticales superiores del hombre. La Habana: Orbe; 1977.
37. Eichenbaum H. Memory: old questions, new perspectives. *Curr Biol* 1997; 7: R53-R5.
38. Haines DE, Mihailoff GA, Bloedel JR. Cerebelo. In: Haines DE, ed. Principios de neurociencia. España. Elsevier Science 2003; 443-4.
39. Eichenbaum H. Declarative memory: insights from cognitive neurobiology. *Annu Rev Psychol* 1997; 48:547-72.
40. Arehart-Treichel J. Scientists identify brain area first affected by Alzheimer's. *Psychiatric News* 2001;19; 36(20): 23. <http://pn.psychiatryonline.org/cgi/content/full/36/20/23> [10.10.2006].
41. Fleischman DA, Wilson RS, Gabrieli JDE, Schneider JA, Bienias JL. Implicit memory and Alzheimer's disease neuropathology. *Brain* 2005; 128: 2006-15.
42. Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and Early Diagnosis of Alzheimer Disease: A Look to the Future. *Radiology* 2003; 226(2): 315-36.
43. Gunten AV, Kövari E, Rivara CB, Bouras C, Hof PR,

- Giannakopoulos P. Stereological analysis of hippocampal Alzheimer's disease pathology in the oldest-old: evidence for sparing of the entorhinal cortex and CA1 field. *Exp Neurol* 2005; 193:198-206.
44. Cowell RA, Bussey TJ and Saksida LM. Why does brain damage impair Memory? A Connectionist Model of Object Recognition Memory in Perirhinal Cortex. *J Neurosci* 2006; 26(47): 12186-97.
 45. Farah MJ. Visual Agnosia. Disorders of object recognition and what they tell us about normal vision. The MIT press Massachusetts Institute of Technology Cambridge MA. 1995. <http://www.magarinos.com.ar/farah2.htm> [11.10.2006].
 46. Ishai A, Ungerleider LG, Martin A, Haxby JV. The representation of objects in the human occipital and temporal cortex. *J Cognit Neurosci* 2000; 12: S35-S51.
 47. McCarthy RA, Warrington EK. Visual associative agnosia: a clinico-anatomical study of a single case. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49(11): 1233-40.
 48. McCarthy RA, Warrington EK. Evidence for modality-specific meaning systems in the brain. *Nature* 1988; 334: 428-30.
 49. Farah MJ, Feinberg TE. Consciousness of perception after brain damage. *Semin Neurol* 1997; 17(2):145-52.
 50. Warrington EK, McCarthy RA. Multiple meaning systems in the brain: a case for visual semantics. *Neuropsychol* 1994; 32(12): 1465-73.
 51. Geschwind N. The problem of language in relation to the phylogenetic development of the brain. *Sist Nerv* 1965; 17(6): 411-9.
 52. Kaplan-Solms K, Solms M. Estudios clínicos en neuropsicoanálisis. Introducción a la neuropsicología profunda. Colombia: FCE; 2005.
 53. Ramírez-Bermúdez J. Paramnesia, mal que genera una suerte de "ilusiones de la memoria". La Jornada. <http://www.jornada.unam.mx/2006/10/12/a03n1cie.php> [12/10/2006].
 54. Sacks O. El Hombre que confundió a su mujer con un sombrero. Ed. Oceano. ISBN:9706511504.
 55. Ishai A, Ungerleider LG, Martin A, Schouten JL, Haxby JV. Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 6: 9379-84.
 56. McCarthy R, Warrington EK. Category specificity in anagrammatic patient: the relative impairment of verb retrieval and comprehension. *Neuropsychol* 1985;23(6):709-27.
 57. Warrington EK. The failure of language comprehension at sentence and phrasal levels in a patient who can speak normally. *Cortex* 2000; 36(3): 435-44.
 58. Martin A, Wiggs CL, Ungerleider LG, Haxby JV. Neural correlates of category -specific knowledge. *Nature* 1996; 379: 649-52.
 59. Craik FI, Morris LW, Morris RG, Loewen ER. Relations between source amnesia and frontal lobe functioning in older adults. *Psychol Aging* 1990; 5(1): 148-51.
 60. Glisky EL, Rubin SR, Davidson PS. Source memory in older adults: an encoding or retrieval problem?. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 2001; 27(5): 1131-46.
 61. Kinjo H. A review of source memory research in the source monitoring paradigm. *Shinrigaku Kenkyu* 2001; 72(2): 134-50.
 62. Schacter DL, Kaszniak AW, Kihlstrom JF, Valdeserri M. The relation between source memory and aging. *Psychol Aging* 1991; 6(4): 559-68.
 63. Shimamura AP, Squire LR. A neuropsychological study of fact memory and source amnesia. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1987; 13(3): 464-73.
 64. Wegesin DJ, Friedman D, Varughese N, Stern Y. Age-related changes in source memory retrieval: an ERP replication and extension. *Cog Brain Res* 2002; 13: 323-38.
 65. Fernández-Guardiola A, Solís H, Jurado JL, Contreras CM, Condés A, Gonzales-Estrada MT. Influence of the Cerebellum on Certain Types of Behavior. In: Sweet WH, Obrador S and Martín Rodríguez JG, eds. *Neurosurgical treatment in Psychiatry and Epilepsy*. Baltimore: Univ Park Press;1977;77-96.
 66. Torras M, Portell I, Morgado I. La amígdala: implicaciones funcionales. *Rev Neurol* 2001; 3(5): 471-6.
 67. Aguado L. Neuroscience of Pavlovian conditioning: a brief review. *Span J Psychol* 2003; (2): 155-67.
 68. Epstein R, Skinner BF. Resurgence of responding after the cessation of response-independent reinforcement. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77(10): 6251-53.
 69. Gutiérrez G. I.P. Pavlov: 100 años de investigación del aprendizaje asociativo. *Univ Psychol* [online] 2005; 4(2): 251-5. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-92672005000200012&lng=en&nrm=iso. ISSN1657-9267. [18.10.2006]
 70. Skinner BF. The Evolution of Behavior. *J Exp Anal Behav* 1984; 41(2): 217-21.
 71. Gruart A. Fisiología del condicionamiento clásico del reflejo corneal. *Actas de Fisiología* 2000; 6: 7-37.
 72. Pavlov IP. Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. By Ivan P. Pavlov (1927) Translated by G.V. Anrep (1927). An internet resources develop by Christopher D. Green York University, Toronto, Ontario. <http://psychclassics.yorku.ca/Pavlov/index.htm> [18.10.2006].
 73. Ito M. Cerebellar circuitry as a neuronal machine. *Prog Neurobiol* 2006; 78:272-303.
 74. Matsumara M, Sadato N, Kochiyama T, Nakamura S, Naito E, Matsunami K, et al. Role of the cerebellum in implicit motor skill learning: a PET study. *Brain Res Bull* 2004; 63: 471-83.
 75. Cohen MR, Meissner GW, Schafer RJ, Raymond JL. Reversal of Motor Learning in the Vestibulo-Ocular Reflex in the Absence of Visual Input. *Learn Mem* 2004; 11: 559-65. <http://www.learnmem.org/cgi/reprint/11/5559?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=11&firstpage=559&resourcetype=HWCIT> [9.11.2006]
 76. Ohyama T, Nores WL, Medina JF, Riusech FA, Mauk MD. Learning-induced plasticity in deep cerebellar nucleus. *J Neurosci* 2006; 26(49): 12656-63.
 77. Hebb DO. The Organization of behavior: a neuropsychological theory. Lawrence Erlbaum Associates; 2002; ISBN:0805843000.
 78. Dudai Y. The neurobiology of consolidations, or how stable is the engram?. *Annu Rev Psychol* 2004; 55: 51-86.
 79. Müller U. Prolonged Activation of cAMP -Dependent Protein Kinase during Conditioning Induces Long-Term Memory in Honeybees. *Neuron* 2000; 27: 159-68.
 80. Pedreira ME, Pérez-Cuesta LM, Maldonado H. Reactivation and reconsolidation of long-term memory in the crab chasmagnathus: protein synthesis requirement and mediation by NMDA-Type glutamatergic receptor. *J Neurosci* 2002; 22(18): 8305-11.