

PERSPECTIVAS CLÁSICAS Y CONTEMPORÁNEAS ACERCA DE LA MEMORIA

CLASSIC AND CONTEMPORARY PERSPECTIVES ON MEMORY

**Eliana Ruetti,
Nadia Justel,
Mariana Bentosela***

*Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA)
Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM)
CONICET-UBA*

RESUMEN

Los seres humanos organizan los acontecimientos pasados como “memorias”, es decir, todo lo que se aprende se codifica y almacena en el cerebro, y de esta manera se guarda la información del entorno para adaptarse mejor a situaciones futuras. Las principales investigaciones sobre el estudio de la memoria se llevaron a cabo en la década del 70; las conclusiones más importantes se han derivado por un lado, de la experimentación animal y por otro, del estudio de los casos clínicos de pacientes amnésicos. Se han propuesto numerosos sistemas de clasificación de la memoria. En primer lugar, los autores han distinguido entre las diferentes fases involucradas en el proceso de formación de la memoria: la memoria a corto y largo plazo. En segundo lugar, se han propuesto diferencias entre memorias declarativas y no declarativas. Finalmente, los investigadores han concebido la necesidad de evaluar la memoria de manera sistemática, tanto conductual como farmacológicamente, en distintos momentos para poder tener acceso independiente al estudio de las diferentes fases o tipos de memoria. Esta aproximación al estudio de la memoria ha permitido la evaluación de los efectos de las drogas sobre la memoria y el entendimiento de los mecanismos moleculares implicados en el proceso de la memoria. Este artículo hace además referencia a las estructuras cerebrales implicadas en los diferentes fenómenos de la memoria evaluados.

Palabras clave: *memoria, aprendizaje, memoria de trabajo, memoria a largo plazo, hipocampo, acetilcolina.*

* Las autoras agradecen especialmente el apoyo de CONICET y SECyT a través del proyecto PICT 2004 número 25335 y PICT 2005 número 38020 de la Agencia de Promoción y Desarrollo, Secretaría de Ciencia y Técnica, y a UBACyT, Argentina.

ABSTRACT

Humans organize past events as “memories”, i.e. what we learn is encoded and stored in the brain, and by accumulating relevant environmental information we better cope with similar situations in the future. The main research on memory began in the 70s and the most important conclusions have been derived, on the one hand, from animal experiments, and on the other hand, from clinical studies of amnesic patients. Many classification systems of memory have been proposed. First, authors have distinguished among the different phases involved in the process of memory formation: short-term and long-term memory. Second, declarative and non-declarative memories have been recognized. Last, researchers have conceived the need to evaluate memory in a systematic manner through behavioral as well as pharmacological means, in different moments or times to be able to have independent access to the study of the different memory phases or types of memory. This approach to the study of memory has allowed evaluating drug effects on memory and also understanding the molecular mechanisms involved in memory processes. In addition, this research has also aimed at studying brain regions implicated in the diverse memory phenomena under investigation.

Key words: memory, learning, working memory, long term memory, hippocampus, acetylcholine.

*Aquellos que no recuerdan el pasado están
condenados a repetirlo.*

*George Santayana,
1863-1952*

Los seres humanos organizan los acontecimientos pasados como “memorias”, es decir, todo lo que aprenden se codifica y almacena en el cerebro, y de esta manera guardan la información del entorno para adaptarse mejor a situaciones futuras. Larry Squire definió el *aprendizaje* como el proceso por el cual se adquiere nueva información y la *memoria*, como la persistencia del aprendizaje en un estado al que se pueda acceder posteriormente (Squire, 1987). Ambos conceptos se encuentran indiscutiblemente entrelazados y en algunos casos se hace referencia al aprendizaje como el proceso por el cual se adquiere la memoria.

Tradicionalmente, la afirmación habitual es que no hay aprendizaje sin memoria, ni memoria sin aprendizaje. Sin embargo, algunos de los estudios realizados con pacientes amnésicos, que se describen a continuación, originalmente cuestionaron que esto fuese completamente así, ya que existe

evidencia de que estas personas mantienen intacta la capacidad de aprendizaje a pesar de tener un deterioro de la memoria. En conjunto estos hallazgos apoyan las evidencias que afirman la existencia de tipos diferentes de memoria.

En esta revisión se desarrollan las principales ideas en torno al concepto de memoria, tratando de responder a los interrogantes que históricamente dirigieron las investigaciones sobre este tema. Preguntas tales como ¿qué es la memoria?, ¿dónde está almacenada? y ¿qué sistemas cerebrales y neurofisiológicos están involucrados? invitan a introducirse en el estudio de la memoria y de sus principales avances sobre el tema.

DESARROLLO HISTÓRICO

Durante el período de 1920 a 1950, Karl Lashley, un importante genetista con amplios conocimientos en psicología, investigó el papel de la corteza cerebral en la memoria; estos estudios eran llevados a cabo en ratas, a través de lesiones sistemáticas en distintas regiones corticales. El objetivo de su trabajo era identificar alguna región cerebral específica para el almacenamiento de la memoria. Sin éxito, Lashley (1929) formuló la *ley de la ac-*

ción en masa, según la cual la extensión del deterioro de la memoria correlacionaba con la medida del área cerebral que había sido lesionada, pero no con su localización específica.

La primera respuesta concreta al problema planteado por Lashley, se expuso años más tarde con el trabajo de Donald Hebb (Hebb, 1949), quien estableció la idea de que asambleas de células que se distribuían a lo largo de las áreas de la corteza cerebral trabajaban en conjunto para representar la información. Esta concepción permitía explicar algunos hallazgos encontrados en pacientes con lesiones en distintas regiones cerebrales. La explicación a esto es que existe un número suficiente de células interconectadas que sobrevivirían a la mayoría de las lesiones para garantizar que la información pudiese seguir siendo representada. De acuerdo con esta concepción, no existiría un único centro de memoria, sino un conjunto de neuronas en el que se almacena y distribuye la información y donde muchas partes del sistema nervioso participan en la representación de un único evento.

Otro de los trabajos más importantes sobre este tema fue desarrollado en la década del 50 por Wilder Penfield, un neurólogo estadounidense que contribuyó a la investigación neurológica y a la neurocirugía. En 1931 asistió a un paciente en el que una simple estimulación eléctrica de los lóbulos temporales revivía experiencias pasadas con gran intensidad; quedó tan impresionado con las posibilidades de esa técnica que pasó la mayor parte de su carrera aplicándola. Penfield llevó a cabo varios estudios con pacientes a los que se les eliminaban de manera unilateral distintas regiones de los lóbulos temporal y frontal como parte del tratamiento contra la epilepsia. Se especializó en el uso de la estimulación eléctrica para obtener información acerca de la organización funcional de la corteza cerebral, y con este método consiguió localizar varias áreas adyacentes dentro de la corteza motora que controlan movimientos en el lado contrario del cuerpo (Penfield & Milner, 1958).

Las ideas pioneras de Hebb influenciaron el trabajo de Brenda Milner quien describió el famoso

caso clínico de H. M. (Scoville & Milner, 1957), un paciente a quien se le realizó una ablación bilateral de los lóbulos temporales como tratamiento para sus crisis epilépticas (Corkin, Amaral, Gonzalez, Johnson & Hyman, 1997). En concreto, este paciente terminó careciendo de la región temporal medial de cada hemisferio, incluyendo la amígdala, el giro hipocampal y las dos partes anteriores del hipocampo (Cordero, Venero & Sandi Pérez, 2001). Aunque la intervención quirúrgica detuvo los ataques epilépticos, luego de la operación este paciente manifestó una pérdida severa de la memoria de los eventos recientes, en ausencia de cualquier otro déficit cognitivo. No podía recordar lo que había desayunado, no sabía la manera de regresar al hospital ni reconocía al personal que trabajaba en él. Por el contrario, los recuerdos antiguos de su infancia se mantenían intactos. H. M. podía evocar los hechos que habían ocurrido antes de la intervención, pero no podía incorporar nueva información. Había desarrollado lo que más tarde se consideró una *amnesia anterógrada* (Squire, 1987). El hallazgo más sorprendente fue que Milner demostró que H. M. podía aprender a lo largo de un período de días la habilidad de la coordinación ojo-mano (dibujo a través de un espejo), sin que el paciente amnésico tuviera algún recuerdo de haber realizado anteriormente la tarea (N. J. Cohen & Squire, 1980; Milner, 1965).

Este importante resultado sugirió que la memoria no era una entidad unitaria y trajo como consecuencia la realización en la década del 70 de varios trabajos orientados hacia el estudio de las habilidades motoras, tanto con animales no humanos como con pacientes amnésicos.

De esta manera, la primera línea de investigación sobre este tema se desarrolló en modelos animales, más específicamente, explorando a través del estudio con lesiones en ratas, las áreas cerebrales involucradas en los procesos de memoria. Una segunda línea de trabajo surgió a raíz de los hallazgos inesperados observados en pacientes amnésicos que podían presentar un buen desempeño en el aprendizaje y en la retención de otras tareas, además de las que implicaban habilidades

motoras (Milner, Corkin & Teuber, 1968 Warrington & Weiskrantz, 1968).

SISTEMAS DE MEMORIA

A lo largo de los años se propusieron múltiples clasificaciones sobre los sistemas de memoria, ninguna de las cuales podría ser considerada actualmente totalmente satisfactoria.

En principio, existe una división en función del curso temporal de la memoria, en la cual la distinción se establece de acuerdo al tiempo en el que la información adquirida es accesible al recuerdo. Esta primera clasificación parte de la utilización de conceptos antiguos e intuitivos, que consideran que la formación de la memoria de los hechos progresa desde una forma breve e inestable (que ocurre inmediatamente después del aprendizaje) hasta una duradera y estable, en la cual se almacena la información (Atkinson & Shiffrin, 1971). Así, la memoria incluye al menos dos etapas subsecuentes: la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo.

La *memoria a corto plazo* (MCP) es un sistema en el que se retiene la información reciente y en donde se almacena una cantidad limitada de información que está disponible sólo durante unos segundos hasta un minuto luego de transcurrido el aprendizaje. Es una memoria inmediata y transitoria de los estímulos que acaban de ser percibidos. Se considera frágil e inestable, debido a que puede ser vulnerable a cualquier tipo de interferencia. En la vida cotidiana, un ejemplo claro de esta memoria puede ser el recuerdo de un número de teléfono o de una dirección. Esta información se mantiene de manera transitoria hasta que se utiliza, y es probable que luego se olvide.

El concepto de MCP fue luego ampliado al de *memoria de trabajo* o "working memory" (Baddeley & Hitch, 1974), que hace referencia al tipo de información que necesita mantenerse accesible al recuerdo mientras ocurre el procesamiento. Esta clase de memoria suele utilizarse durante el aprendizaje de tareas complejas, que requieren que dos clases de información permanezcan accesibles de

manera simultánea. Algunos ejemplos habituales de este tipo de memoria son el procesamiento de cálculos matemáticos y las estrategias de orientación espacial. Este concepto suele considerarse opuesto al de *memoria de referencia*, que se trata de una memoria más permanente resultado de la exposición a condiciones estables, y que se incluye, por lo tanto dentro de la clasificación de memoria a largo plazo.

La *memoria a largo plazo* (MLP) es un sistema que permite almacenar gran cantidad de información durante períodos prolongados de tiempo, que pueden variar en su extensión desde meses hasta años, y en algunos casos, toda la vida. Por lo tanto, la característica fundamental de este tipo de memoria es que constituye un almacén duradero de la información adquirida y que es menos susceptible de ser alterada por interferencias. Dentro de este tipo de memoria podemos citar entre otros ejemplos el aprendizaje de habilidades motoras, como andar en bicicleta o manejar un automóvil, y el recuerdo de hechos o datos biográficos, como capitales de países o hechos de nuestra infancia.

Se considera que para que la información forme parte de la memoria a largo plazo, debe pasar previamente por la fase anterior, es decir, en primer lugar se procesa en la memoria a corto plazo y finalmente pasa a formar parte de una memoria más persistente. El proceso gradual por el que la reiteración de la información retenida a corto plazo produce cambios neurales que originan la MLP declarativa, se denomina *consolidación de la memoria*.

El procesamiento a largo plazo de la información se lleva a cabo en una secuencia determinada: existe una primera fase de adquisición que ocurre durante el aprendizaje; luego tiene lugar la consolidación de la memoria, un proceso que dura pocas horas y en el que los recuerdos pasan de un estado lábil hacia otro más estable. Datos más recientes sugieren la existencia de una forma de consolidación que dura varios días e incluso meses (Izquierdo et al., 2006). Finalmente, se produce un almacenamiento más duradero en el cual la información puede recuperarse a través de procesos

de evocación. Esta recuperación conduce a la generación de nuevas memorias sobre la base de experiencias previas. Es inconcebible que las nuevas memorias se puedan adquirir independientemente de la recuperación de eventos o situaciones pasadas; de hecho, se considera que es la memoria del pasado la que organiza y otorga significado a las acciones presentes. De esta manera, se puede asumir que cada operación de recuperación de la información origina un proceso de *reconsolidación*. Por lo tanto, la recuperación va a cambiar el contenido almacenado de la información. La memoria puede así ser entendida desde un punto de vista neurobiológico como una propiedad emergente, dinámica y adaptativa del sistema nervioso (Sara, 2000).

SISTEMAS DE MEMORIA DECLARATIVA Y NO DECLARATIVA

Una de las principales distinciones de los sistemas de memoria es la que se realiza entre la memoria declarativa y una forma no conciente de memoria, la memoria no declarativa (Milner, Squire & Kandel, 1998).

La *memoria declarativa o explícita* es aquella a la que se refiere tradicionalmente al usar el término memoria (Squire, 2004). El funcionamiento de este sistema depende del lóbulo temporal medial y consiste en la capacidad para recolectar de manera conciente hechos y eventos. La memoria declarativa es proposicional, es decir, puede ser correcta o incorrecta, dado que está involucrada en la manipulación de la información y de las experiencias del mundo externo y además almacena representaciones acerca de eventos y episodios. Dentro de esta clasificación se encuentran a su vez la *memoria semántica*, que contiene el conocimiento sobre hechos generales, y la *memoria episódica* que abarca los datos autobiográficos.

En cambio, la *memoria no declarativa o implícita* no se considera verdadera o falsa, dado que subyace a los cambios implicados en el desarrollo de habilidades y en la capacidad de responder adecuadamente a los estímulos durante la prácti-

ca y el entrenamiento. Incluye el aprendizaje acerca de cómo se hacen las cosas que se realizan habitualmente, de manera que su desarrollo es automático y difícil de verbalizar. Este tipo de memoria se adquiere gradualmente, se va perfeccionando con la práctica, es fiel y duradera. Uno de los ejemplos más comunes de memoria no declarativa en humanos es la habilidad para detectar o identificar ítems encontrados recientemente, lo que se denomina *priming*. Este fenómeno fue estudiado por primera vez por Warrington y Weiskrantz y por Brenda Milner y colaboradores (Milner et al., 1968; Warrington & Weiskrantz, 1968). En estos trabajos se señala que los pacientes con amnesia severa presentan un comportamiento de *priming* intacto, a pesar de que les es imposible reconocer como familiares a los ítems que se les había presentado previamente. De esta manera, la memoria no declarativa se modifica con la experiencia, pero los cambios en el desempeño no permiten el acceso conciente a los episodios previos (Schacter, 1994; Squire, Knowlton, & Musen, 1993). Algunas formas de memoria no declarativa son fenómenos de aprendizaje tales como habituación, sensibilización y condicionamiento clásico e instrumental.

MODELOS EXPERIMENTALES PARA EL ESTUDIO DE LA MEMORIA EN HUMANOS

Generalmente, las pruebas destinadas al estudio de la memoria consisten en presentar a los sujetos una tarea sencilla, como por ejemplo una lista de palabras, el contenido de una historia, imágenes o números con varios dígitos, y evaluar en un momento posterior la evocación de la información adquirida previamente. El desempeño de los participantes se evalúa midiendo la cantidad de ítems que recuerdan en la fase de prueba en comparación con el entrenamiento original.

Sorprendentemente, los pacientes amnésicos aprenden de manera normal una amplia variedad de tareas, por ejemplo el aprendizaje de clasificación probabilística, de habilidades perceptivas y motoras y de categorías (Squire & Zola, 1996). En

el siguiente apartado se describen procedimientos para estudiar los procesos de memoria en humanos y los principales hallazgos que surgen del estudio con pacientes amnésicos.

APRENDIZAJE DE CLASIFICACIÓN PROBABILÍSTICA

Este tipo de aprendizaje es análogo al paradigma de memoria de hábito que se utiliza en el estudio experimental con animales. Con este procedimiento, pacientes amnésicos y con la enfermedad de Parkinson respondieron diferencialmente a un test de clasificación probabilística. Se trataba de aprender a predecir tiempo soleado o lluvioso sobre la base de una determinada combinación de las cartas que aparecían en la pantalla de un ordenador, pero las combinaciones que predecían cada tipo de tiempo no lo hacían siempre, sino sólo en un porcentaje de ocasiones; por ello, el aprendizaje no podía tener lugar en un solo ensayo sino en muchos, algo característico de la memoria implícita.

Los pacientes amnésicos aprendían normalmente pero no recordaban nada de los episodios de entrenamiento. En contraste, los pacientes con Parkinson no aprendían la clasificación probabilística pero tenían intacta su memoria para los detalles de las situaciones de entrenamiento. Esta doble disociación muestra que el hipocampo y las regiones del lóbulo temporal medial generalmente dañadas en los enfermos amnésicos y las regiones del neocórtex afectadas en el Parkinson, se relacionan con sistemas de aprendizaje y memoria paralelos pero diferentes, es decir, con la memoria explícita e implícita, respectivamente (Knowlton, Mangels & Squire, 1996; Malamut, Saunders & Mishkin, 1984; McDonald & White, 1993; Packard, Hirsh & White, 1989).

La memoria declarativa es por lo tanto accesible a múltiples sistemas de respuestas y permite una utilización más flexible de la información, mientras que la memoria no declarativa está más restringida y tiene menos acceso a sistemas que no están implicados en el aprendizaje inicial (Squire & Zola, 1996).

APRENDIZAJE DE HABILIDADES PERCEPTIVAS Y MOTORAS

Como ya se mencionó, la memoria declarativa implica el almacenamiento conciente de la información, a diferencia de la no declarativa, donde la recolección de los datos no se produce de manera voluntaria.

Una manera de evaluar esta diferenciación es a través del aprendizaje de habilidades perceptivas y motoras. Esta tarea consiste en que los sujetos respondan lo más rápido posible presionando una tecla ante una clave que puede aparecer en una de cuatro posiciones (A. Cohen, Irvy & Keele, 1990; Stadler, 1989). Los pacientes amnésicos y los sujetos controles presentan un aprendizaje similar en esta tarea: mejoran su tiempo de reacción gradualmente y lo aumentan cuando la presentación de las claves es azarosa y no se repite a lo largo de los ensayos (Squire & Zola, 1996). El que estos pacientes puedan realizar adecuadamente esta tarea sugeriría que no presentan un deterioro de las capacidades perceptivas o motoras.

APRENDIZAJE DE CATEGORÍAS

Esta tarea consiste en presentar a los sujetos una serie de estímulos durante la fase de entrenamiento y luego, en la fase de prueba, se les pide que clasifiquen estímulos novedosos de acuerdo a si los mismos pertenecen o no a las categorías observadas previamente (Squire & Zola, 1996). Los hallazgos obtenidos indican que los pacientes amnésicos pueden clasificar los estímulos novedosos después de la presentación de cuarenta estímulos distintos durante el entrenamiento; sin embargo, no pueden reconocer como familiares los estímulos que observaron durante este procedimiento. Esto implicaría que el aprendizaje de categorías puede desarrollarse aún en ausencia de memoria declarativa acerca de los ítems presentados durante el aprendizaje (Squire & Zola, 1996).

TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN

Las técnicas de neuroimagen (como la tomografía por emisión de positrones o la resonancia magné-

tica funcional, PET y fMRI por sus siglas en inglés) se basan en que diferentes actividades mentales son sostenidas por la actividad de diferentes regiones cerebrales. Cuando el sujeto está realizando una tarea cognitiva, la PET o fMRI proveen información acerca del fluido cerebral de sangre (PET) o el nivel de oxigenación de la sangre (fMRI) en diferentes estructuras cerebrales. Estos patrones (mapas del cerebro) proveen información acerca de la actividad neuronal en diferentes sitios cerebrales que reflejan la actividad cognitiva (Raichle, 1994).

Estas técnicas en pacientes voluntarios proveen un gran avance en el estudio de la memoria. Entre los métodos más usados se encuentra el de sustracción, en el cual los mapas de cerebro se asocian con el desempeño en dos tareas cognitivas que luego son comparadas. Se asume que las diferencias entre los dos mapas de cerebro estarían reflejando las diferencias entre las dos tareas cognitivas. Como cada tarea cognitiva involucra varios procesos, la interpretación de los mapas cerebrales que pueda sacarse por el método de sustracción queda sujeta al conocimiento de cada investigador y al proceso en el cual quiera centrarse (Tulving, 2002).

Una amplia variedad de estudios desarrollados con PET y fMRI señala las áreas cerebrales que se encuentran activadas en los distintos tipos de memoria, las cuales son evaluadas a través de diferentes tareas. En este sentido, la memoria de trabajo está asociada a activaciones de las regiones prefrontal, parietal y cingulada. También se hallan estudios que sugieren la implicación de la corteza occipital y del cerebelo. Por otro lado, se sabe que la recuperación de la memoria semántica está asociada con una mayor actividad de las regiones prefrontal, temporal, del cíngulo y del cerebelo. A su vez, la codificación de la memoria episódica se encuentra asociada principalmente a una activación de las regiones prefrontal, temporal-medial y del cerebelo. El priming perceptual está asociado con un decremento de la actividad en la corteza occipital. Por último, el aprendizaje de habilidades motoras está asociado a la activa-

ción de regiones de la corteza primaria motora, aunque también de regiones no motoras (ver Cabeza & Nyberg, 2000, para una revisión).

Existen otras técnicas de neuroimagen para estudiar el funcionamiento del cerebro como la tomografía por emisión de fotones (SPECT, por su sigla en inglés) o la técnica de potenciales evocados; sin embargo ambas han sido menos utilizadas que las mencionadas anteriormente.

La SPECT es una técnica de diagnóstico que permite visualizar la distribución tridimensional de un contraste radioactivo localizado en un órgano, como por ejemplo el cerebro. Mediante la SPECT cerebral se pueden obtener imágenes en cualquier plano espacial que representan, según el radiofármaco empleado, la perfusión regional, la concentración de neuro-receptores o la actividad metabólica de una determinada lesión (Lassen & Holm, 1992).

La de potenciales evocados, es una exploración neurofisiológica que evalúa la función del sistema sensorial acústico, visual, somatosensorial y sus vías, por medio de respuestas provocadas frente a un estímulo. Cuando un tren de estímulos sensoriales de cualquier tipo llega al cerebro provoca secuencias de onda características en el trazado electroencefalográfico, que se denominan potenciales evocados. Son diferentes para cada modalidad sensorial y su variabilidad también depende de la intensidad del estímulo. Dentro de esta técnica diagnóstica, la onda P300 es un potencial relacionado con eventos que puede ser registrado mediante electroencefalografía como una deflexión positiva de voltaje. La presencia, magnitud, topografía y duración de esta señal se utiliza a veces en la medición de funciones cognitivas, como por ejemplo, en los procesos de toma de decisiones. Aunque los correlatos neuronales de este potencial aún están poco claros, ésta suele ser una opción común para las pruebas psicológicas clínicas y de investigación (Polich & Criado, 2006).

MODELOS EXPERIMENTALES PARA EL ESTUDIO DE LA MEMORIA EN ANIMALES

Existen distintas pruebas que fueron diseñadas para estudiar procesos de memoria en animales, que consisten en exponer a los sujetos ante una situación de aprendizaje y luego evaluar la reten-

ción de la tarea realizada durante el entrenamiento. En este apartado se describen los procedimientos experimentales más utilizados con esta finalidad, por lo general en roedores o primates, tales como el laberinto de ocho brazos, el laberinto acuático de Morris y la tarea de reconocimiento de objetos novedosos.

LABERINTO RADIAL DE OCHO BRAZOS

En animales se utilizan laberintos de diferentes clases para evaluar su desempeño en distintos tipos de tareas.

El laberinto radial (radial-arm maze) desarrollado por Olton y Samuelson se utiliza en ratas y ratones para evaluar la memoria de trabajo (Olton & Samuelson, 1976), aunque también ha sido adaptado para estudiar conjuntamente este tipo de memoria y la de referencia (Beatty, 1984; Mishima, Higashitani, Teraoka & Yoshioka, 1986). El aparato utilizado habitualmente consiste en ocho brazos idénticos, los cuales parten de un área central. Un recipiente con alimento (recompensa) se sitúa al final de cada brazo del laberinto. Esta tarea consiste en entrenar a los animales para que recorran el laberinto en busca del reforzador. En cuatro brazos del laberinto se coloca alimento, mientras que los restantes permanecen vacíos (no reforzados). La medida dependiente que se registra es el número de errores de la memoria de referencia (ingreso a brazos no reforzados). También se tienen en cuenta otras medidas como el número de errores de memoria de trabajo (reingreso a un brazo donde el reforzador ya fue consumido o a un brazo no reforzado), el ingreso a un brazo reforzado sin consumir la recompensa y la latencia de entrada a cada brazo (Jonasson, 2005).

Además, existen estudios que muestran que las lesiones hipocampales, del fórnix o de la corteza entorhinal alteran el desempeño de los animales en un laberinto radial: los sujetos se comportan de manera azarosa y entran repetidas veces a brazos del laberinto en los que ya habían encontrado el alimento (Olton, 1979). El deterioro en el desempeño luego de estas lesiones se interpreta como una alteración de la memoria de trabajo o de la memoria declarativa.

LABERINTO ACUÁTICO

Otra de las pruebas utilizadas habitualmente para el estudio de la memoria, pero en este caso espacial, es el laberinto acuático (water maze) de Morris. Este procedimiento fue desarrollado por Roger Morris para evaluar la memoria de referencia en ratas (Brandeis, Brandys & Yehuda, 1989; Morris, 1981) y ha sido adaptado también para el trabajo con ratones (Upchurch & Wehner, 1988). Este paradigma se destaca por su simplicidad y por ello, comúnmente es elegido para el estudio comportamental de las estrategias desarrolladas por los animales en el aprendizaje espacial (D'Hooge & De Deyn, 2001).

El laberinto acuático consiste en una pileta circular. El cuarto experimental en el que se ubica el tanque contiene claves externas al laberinto que se mantienen constantes durante el período de prueba. El tanque se llena aproximadamente con 27 cm de agua a una temperatura de 22°C. Se coloca una plataforma transparente por debajo de la superficie del agua en el medio de uno de los cuadrantes del tanque. La posición de esta plataforma por lo general no varía a lo largo de los ensayos; lo que varía es la posición en la que se coloca la rata en el tanque, por lo que no se trata del aprendizaje de un recorrido sino de un aprendizaje de orientación espacial.

El objetivo de esta prueba es que los animales aprendan a encontrar la plataforma sumergida utilizando como guía a las claves extra-laberinto. Las medidas que se registran habitualmente son la latencia de escape, la distancia recorrida por el animal y la velocidad de recorrido hasta alcanzar la plataforma. Morris mostró que las ratas con lesiones hipocampales no se orientan en el tanque sino que por el contrario, nadan de manera errática hasta encontrar azarosamente la plataforma sumergida (Morris, 1981).

RECONOCIMIENTO DE OBJETOS

Ennaceur y Delacour desarrollaron un paradigma de reconocimiento de objetos que está basado en la tendencia natural de los roedores a explorar más

las cosas novedosas que las familiares (Ennaceur & Delacour, 1988). Para ello se le presentan dos objetos, uno familiar y otro novedoso, y se comparan las respuestas ante ambos. Esta tarea mantiene una clara analogía con las que son extensamente usadas en humanos para evaluar la memoria y que también sirven para caracterizar los síndromes amnésicos, ya que proveen un índice de la severidad del daño de la memoria explícita. Este procedimiento permite distinguir entre el deterioro en la evocación y una falla en el reconocimiento.

Existen estudios realizados en animales que señalan que la amígdala y el hipocampo están implicados en el desarrollo de la tarea de reconocimiento de objeto (Mishkin, 1978; Zola-Morgan & Squire, 1986). Sin embargo, sigue vigente la controversia acerca del papel fundamental de la corteza perirhinal para llevar a cabo esta tarea, ya que lesiones en esta región deterioran fuertemente este aprendizaje (Meunier, Bachevalier, Mishkin & Murray, 1993). Es decir, en algunos casos, este deterioro también se observa luego de lesiones hipocampales, aunque el déficit en el desempeño suele ser menor que el provocado por lesiones en la corteza perirhinal (Murray, Bussey, Hampton & Saksida, 2000).

BASES NEUROANATÓMICAS DE LOS PROCESOS DE MEMORIA

En este apartado se exponen las principales estructuras cerebrales involucradas en los procesos de aprendizaje y memoria.

PAPEL DEL CEREBELO, EL NEOESTRIADO Y LA AMÍGDALA

Los avances sobre este tema comenzaron en la década del 80 a través del estudio de distintos paradigmas animales, donde se investigó acerca del papel que cumplen ciertas estructuras cerebrales en los procesos de memoria. El cerebelo es considerado el área cerebral esencial para el condicionamiento demorado de parpadeo (McCormick, Clark, Lavond & Thompson, 1982). Este paradigma tiene la característica de ser un

aprendizaje que se mantiene tanto en animales con lesiones hipocampales (Schmaltz & Theios, 1972) como en pacientes severamente amnésicos (Gabrieli et al., 1995).

El neocortado se identifica como una estructura importante para la memoria de hábito (Squire, 2004). La amígdala participa fundamentalmente en algunos tipos de aprendizajes, como por ejemplo, el acercamiento a estímulos positivos o negativos, el condicionamiento del miedo y la preferencia de lugar condicionada (Davis, 1992; Fanselow & Kim, 1994; LeDoux, 2004; McDonald & White, 1993).

PAPEL DEL HIPOCAMPO

El hipocampo es considerado como la estructura esencial involucrada en los procesos de memoria. Por ello, los estudios con animales tienden a evaluar tareas de aprendizaje y de memoria que dependen específicamente de esta estructura (Izquierdo & Medina, 1997).

Los trabajos experimentales con animales muestran que un daño en el área hipocampal produce un deterioro en la memoria similar al que ocurre con la pérdida de memoria episódica en pacientes humanos (Eichenbaum, 1992).

Esta estructura actúa como un almacén temporal de la memoria para la recolección inmediata de información nueva, mientras que la neocorteza funciona como una región de almacenamiento más permanente. El hipocampo forma parte de tres fases diferentes pero relacionadas: una fase de adquisición, una segunda fase de formación de la memoria y una tercera, que es la fase de recuperación. Durante la adquisición, recibe información de la corteza prefrontal que está relacionada con la corteza entorhinal y con el giro dentado (Fuster, 2000). Probablemente otras regiones corticales (frontal, cingular y occipital) también participan en el almacenamiento a largo plazo. Por ello, se considera al hipocampo como un almacén transitorio de la información adquirida, hasta que se transfiere a un depósito a largo plazo (fundamentalmente a la corteza cerebral). Es además una estructura clave en la consolidación de la memo-

ria y en los procesos de integración de los estímulos del medio externo (Squire & Zola-Morgan, 1988).

LÓBULO TEMPORAL MEDIAL Y DIENCÉFALO

El lóbulo temporal medial (y las estructuras diencefálicas relacionadas) también se encuentra involucrado en algunos procesos de aprendizaje y memoria. Estas estructuras están implicadas en la capacidad para la recolección conciente de eventos (memoria declarativa) pero no son necesarias para algunas formas no concientes (memoria no declarativa).

El estudio de estas regiones cerebrales, que se originó en la década del 50, adquirió una relevancia importante al encontrar que la remoción de estas áreas produce un severo deterioro de la memoria (Scoville & Milner, 1957). El caso más famoso es el del paciente H. M. que, como se mencionó anteriormente, presentaba una lesión de la región temporal medial e hipocampal de ambos hemisferios.

Se realizaron estudios posteriores, pero en un modelo animal de amnesia en monos, que confirmaron este hallazgo: lesiones de la región temporal medial (hipocampo, corteza entorhinal, subículo y corteza parahipocampal) y de la región diencefálica (cuerpos mamilares y algunos núcleos talámicos) producen alteraciones cognitivas similares (Squire & Zola-Morgan, 1988).

Las alteraciones cognitivas provocadas por estas lesiones poseen algunas características importantes de señalar. El papel del lóbulo temporal medial es solamente transitorio (P. Alvarez & Squire, 1994). Por un lado, los estudios con lesiones muestran que se produce una *amnesia retrógrada* graduada temporalmente. De esta manera, el recuerdo de los eventos que ocurren antes de la lesión se encuentra deteriorado, mientras que la memoria de sucesos remotos (ocurridos mucho tiempo atrás) permanece conservada. Existen estudios con animales y con humanos en una amplia cantidad de tareas de memoria que confirman este hallazgo (McGaugh & Gold, 1976; Squire & Spanis, 1984). Luego de que se han generado es-

tas lesiones puede producirse una *amnesia anterógrada*, es decir, una incapacidad para adquirir nueva información declarativa.

PAPEL DE LA CORTEZA CEREBRAL

El sistema de memoria compuesto por el lóbulo temporal medial (hipocampo y áreas adyacentes como la corteza entorhinal, perirhinal y parahipocampal) funciona como un almacén temporal de la memoria, mientras que la neocorteza actuaría como un depósito más permanente y a largo plazo, y es independiente del funcionamiento del lóbulo temporal medial (P. Alvarez & Squire, 1994).

La memoria a largo plazo se almacena de manera distribuida en las áreas de asociación de la corteza que se especializan en el procesamiento de determinada clase de información. Cada área cortical especializada contribuye diferencialmente al almacenamiento de la información, y todas ellas participan del almacén completo de la memoria. El lóbulo temporal medial dirige el reconocimiento de experiencias recientes hacia los múltiples sitios corticales que constituyen la representación de la memoria; a medida que transcurre el tiempo luego del aprendizaje se produce una consolidación gradual de la memoria (Damasio, 1989; Squire, 1987).

BASES MOLECULARES DE LA MEMORIA

FASES DE LA MEMORIA DEFINIDAS A TRAVÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE DROGAS

Este apartado analizará de manera sucinta las bases moleculares de fases específicas de la memoria: la adquisición (o aprendizaje) la consolidación de la memoria (o formación de la memoria a largo plazo) y la reconsolidación. Para determinar si una molécula particular está implicada en estas fases, las drogas que interfieren con dicha molécula tienen que ser administradas en determinados momentos del entrenamiento o de la fase de prueba (Rodrigues, Schafe & LeDoux, 2004).

Adquisición de una tarea

Cuando el interés reside en estudiar la adquisición de un aprendizaje, el tratamiento con las drogas se realiza generalmente antes del entrenamiento. La memoria se evalúa luego midiendo las respuestas condicionadas, típicamente 24 horas después del entrenamiento. Si se produce un deterioro de la memoria se puede concluir que la administración de la droga alteró el condicionamiento. En estos casos, también es necesario mostrar que la administración de la droga inmediatamente antes de la fase de prueba no tiene otros efectos sobre el desempeño de los animales. Este efecto es conocido como *expresión de la prueba*.

Consolidación de la memoria

Existe una gran cantidad de trabajos, detallados en los siguientes apartados, que señalan que la administración postentrenamiento de determinadas drogas modula y fortalece la formación de la memoria (McGaugh, 2000).

Además de evaluar los efectos de la administración de las drogas antes y después del entrenamiento, los estudios también deben hacerlo sobre la MCP y la MLP. La MCP se evalúa realizando la prueba entre 1 y 4 horas después del entrenamiento, mientras que para estudiar la MLP la prueba se realiza 24 horas después de finalizado el experimento.

La administración posentrenamiento de las drogas se utiliza generalmente para evaluar los efectos de los fármacos sobre la consolidación de la memoria. Este proceso ocurre luego de que se adquiere la información, cuando la MCP se transfiere a la MLP (McGaugh, 2000). Comúnmente, las drogas se administran inmediatamente después y en momentos sucesivos luego del entrenamiento.

Para poder concluir que una determinada droga afecta la consolidación de la memoria, primero se debe tener en cuenta que la administración del fármaco inmediatamente después del entrenamiento no afecte la memoria durante un período

breve de tiempo (1 a 4 horas). Sin embargo, el deterioro de la misma debe producirse al realizar la prueba varias horas después del tratamiento o en los días subsiguientes. Es decir, la droga no tiene que afectar a la MCP, pero debe interferir con la conversión de MCP a MLP, ya que los mecanismos moleculares de la MCP son diferentes de los de la MLP.

Otro requisito necesario para mostrar que una droga afecta la consolidación de la memoria, es verificar que el tratamiento realizado no produzca efectos si la administración de la droga se realiza un par de horas más tarde. Es decir, una vez que la memoria ha sido consolidada, las drogas no deben afectar el procesamiento de la información.

Finalmente, es necesario controlar el estado de dependencia que produce el fármaco. En cualquiera de los casos mencionados anteriormente, es decir, tanto al analizar el efecto de las drogas sobre la adquisición como sobre la consolidación de la memoria, se necesita descartar que el tratamiento afecte al aprendizaje o la memoria directamente, o bien que los efectos de los fármacos sobre el comportamiento se deban a un estado de dependencia de los organismos. Dichos efectos se presentan cuando la recuperación de la información durante la prueba se realiza en un estado sensorial y fisiológico diferente al que los sujetos tenían durante el entrenamiento, o sea, en el momento de adquirir la tarea (Gordon & Klein, 1994). Este problema en la interpretación de los resultados, ocurre por lo general con la administración antes del entrenamiento, ya que cuando el tratamiento se realiza posteriormente, los sujetos se entrenan y se evalúan sin estar bajo los efectos de la droga; esto es lo que se conoce tradicionalmente como aprendizaje dependiente de estado.

Reconsolidación de la memoria

Como se viene exponiendo, los nuevos aprendizajes generan el almacenamiento de memorias a través de un proceso de consolidación, el cual transforma a través de la síntesis de proteínas la información adquirida en modificaciones estables (Milekic & Alberini, 2002). Durante la consolida-

ción, las nuevas memorias son inicialmente lábiles y pueden ser deterioradas por distintos factores interferentes, por ejemplo, tratamientos farmacológicos (McGaugh & Izquierdo, 2000). Luego estas memorias pasan a ser estables hasta que finalmente ya no son susceptibles de ser afectadas por interferencias. Así, tradicionalmente surgió la hipótesis de que una vez que se completa la consolidación, la memoria pasa a ser permanente (Squire & Alvarez, 1995).

Sin embargo, dicha hipótesis fue sometida a controversia, ya que diversos hallazgos mostraron que las memorias consolidadas cuando son reactivadas mediante la evocación retornan a un estado lábil, que requiere nuevamente de la síntesis de proteínas para su nueva consolidación (Nader, Schafe & Le Doux, 2000). Este fenómeno de *reconsolidación* de la memoria se define como el proceso en el cual la recuperación o evocación de una memoria previamente consolidada retorna a un estado lábil (Forcato, Argibay, Pedreira & Maldonado, 2009). La memoria consolidada se vuelve transitoriamente susceptible de ser afectada por agentes amnésicos (o potenciada por factores facilitadores) si es evocada por el sujeto ante la presentación del estímulo condicionado (EC) sin la exposición al reforzador esperado (estímulo incondicionado, EI). Luego de ese período de "labilización", la memoria se reconsolidada y se vuelve nuevamente resistente a la acción de agentes amnésicos y a la potenciación de factores facilitadores (Baratti, Boccia & Blake, 2009).

Este fenómeno se manifiesta a través de un diseño con varias fases: en una primera fase, los animales son condicionados en determinada tarea, como por ejemplo, condicionamiento contextual del miedo. Aquí, los animales reciben la asociación entre el EC (contexto) y el EI (por lo general, un estímulo aversivo como una descarga eléctrica). En una segunda fase, se realiza el test 1 (24 hs después) en donde los animales reciben la presentación del EC sólo (*reminder* o recordatorio), sin la exposición al EI. Los tratamientos o manipulaciones farmacológicas se realizan inmediatamente después de esta reactivación de la memoria (durante el pe-

riodo de labilización). Por último, se evalúa el comportamiento de los animales a corto (test 2) y largo plazo (test 3) para ver el efecto de los tratamientos sobre la reconsolidación de la memoria. Lo que generalmente se observa es que los animales controles sin tratamiento presentan una respuesta condicionada intacta (no se altera la memoria consolidada), mientras que los animales que recibieron el recordatorio y el tratamiento presentan alterada la memoria (deteriorada o potenciada de acuerdo al tratamiento).

Para que se produzca esta labilización de una memoria se deben cumplir ciertas condiciones del recordatorio, que hacen posible la reconsolidación. En primer lugar, el EC debe presentarse por un período determinado de tiempo de manera tal que si la exposición al EC es menor que ese período la memoria continúa consolidada y si es mayor, la memoria se extingue en lugar de labilizarse. En segunda instancia, el reforzador (EI) no debe estar incluido en el recordatorio, es decir, debe existir un desacuerdo entre la expectativa del reforzador creada por la presentación del EC y la no ocurrencia del EI; de manera que el recordatorio incluye siempre una frustración. Por último, las dos condiciones anteriores implican que la finalización del EC debe marcar la culminación del período de reactivación, así como cualquier posibilidad del reforzador. Por lo tanto, la memoria resulta labilizada y susceptible de ser abolida o potenciada sólo luego de la terminación de la exposición al EC, es decir, la evocación por sí sola no provoca la labilización de la memoria (Forcato et al., 2009).

Algunas perspectivas sobre este tema sugerirían que la reconsolidación es un recurso del sistema para incorporar nueva información a la vieja memoria, ya sea que esta incorporación implique la suma de nuevas asociaciones, un perfeccionamiento o una rectificación. Actualmente existe una importante controversia acerca de si la consolidación y la reconsolidación de la memoria son el mismo fenómeno, si comparten similares mecanismos moleculares y/o si implican la participación de las mismas áreas del cerebro (Forcato et al., 2009; Nader et al., 2000).

En los siguientes apartados se describe el papel de los distintos sistemas de neurotransmisores implicados en dichos procesos, específicamente la participación de la activación colinérgica, histamínica, glutamatérgica y de la potenciación de largo término.

MECANISMOS FARMACOLÓGICOS

Papel de la acetilcolina.

Los primeros trabajos que estudiaron el papel de la acetilcolina (ACh) en el aprendizaje y la memoria surgieron al analizar en ratas los efectos de un inhibidor irreversible de la acetilcolinesterasa (AChE), el di-isopropil-fluorofosfato (Platt, 1950; Russell, 1960). Algunos de esos trabajos evaluaban la función de AChE sobre el desempeño en un laberinto (Krech, Rosenzweig, Bennett & Krueckel, 1954). El principal hallazgo de estos trabajos es que el desempeño de los animales varía en función de los niveles de ACh durante el entrenamiento.

En este sentido, Paul Gold (Gold, 1995, 2003) sostiene que la ACh, junto con otros neurotransmisores, modula los procesos de aprendizaje y memoria alterando el balance de las contribuciones de los distintos sistemas neurales.

Los niveles de ACh en el núcleo acumbens y en la corteza insular aumentan durante un condicionamiento de aversión gustativa (Mark, Weinberg, Rada & Hoebel, 1995; Miranda, Ramirez-Lugo & Bermudez-Rattoni, 2000). También hay un aumento de la liberación de ACh en la neocorteza mientras las ratas realizan una tarea atencional (Sarter & Bruno, 1997) y ante la novedad (Miranda et al., 2000).

La administración postentrenamiento de drogas colinérgicas como la oxotremorina o la fisostigmina, facilita la retención de un aprendizaje de evitación pasiva en ratones (Baratti, Huygens, Mino, Merlo & Gardella, 1979). En este trabajo, los autores muestran que esta facilitación de la memoria depende del tiempo de administración, dado que el aumento en la retención disminuye a medida que aumentan los intervalos entre

el entrenamiento y la administración de la droga. Este efecto se produce si las drogas se administran inmediatamente o 10 minutos después del entrenamiento, pero no si la inyección se realiza después de 30 o 120 minutos.

Otros estudios revelan que la administración antes del entrenamiento de antagonistas de los receptores colinérgicos (atropina y escopolamina) deteriora el desempeño de las ratas en varias tareas de aprendizaje (Buresova, Bures, Bohdanecky & Weiss, 1964; Carlton, 1963; Herz, 1960). Otro trabajo muestra que la administración preentrenamiento de un inhibidor reversible de la AChE, como la fisostigmina, aumenta el desempeño de los animales (Cardo, 1959). La conclusión más importante de estos primeros estudios es que una disminución del sistema colinérgico produce un deterioro en el desempeño, mientras que un aumento del mismo sistema produce una facilitación del aprendizaje (Power, Vazdarjanova & McGaugh, 2003).

En otro trabajo, Stratton y Petrinovich (Stratton & Petrinovich, 1963) muestran que, en ratas, la administración de fisostigmina después del entrenamiento aumenta la memoria. Más tarde, se encontró que la modulación de la consolidación de la memoria depende del funcionamiento de la amígdala. La administración de agonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos en la amígdala o en el núcleo basolateral de la amígdala aumenta la memoria (Barros, Pereira, Medina & Izquierdo, 2002; Dalmaz, Introini-Collison & McGaugh, 1993; Vazdarjanova & McGaugh, 1999). Este tratamiento produce el efecto facilitador de la memoria en tareas como la evitación inhibitoria (Izquierdo et al., 1992), en el condicionamiento contextual del miedo (Vazdarjanova & McGaugh, 1999), ante reducciones en el refuerzo (Salinas, Introini-Collison, Dalmaz & McGaugh, 1997) y en la preferencia de lugar condicionada motivada por comida y por anfetaminas (McIntyre, Ragozzino & Gold, 1998; Schroeder & Packard, 2002).

Algunos estudios muestran que los diferentes tratamientos farmacológicos realizados para facilitar o deteriorar el aprendizaje producen además

el aumento o la disminución de los niveles de ACh en el hipocampo. Por ejemplo, las inyecciones intraseptales de morfina deterioran la memoria y disminuyen la liberación de ACh en el hipocampo (Ragozzino & Gold, 1995). Por otro lado, la inyección sistémica de glucosa aumenta la memoria y eleva la ACh en el hipocampo de las ratas durante el entrenamiento (Ragozzino & Gold, 1995; Ragozzino, Unick & Gold, 1996). Hay una clara asociación entre la liberación de ACh en el hipocampo y las funciones cognitivas (Chang & Gold, 2003). Existen muchos ejemplos de un incremento de ACh en el hipocampo durante la presentación de un estímulo novedoso (Inglis & Fibiger, 1995), durante la introducción en un ambiente desconocido (Aloisi, Casamenti, Scali, Pepeu & Carli, 1997) y ante la anticipación y el consumo de alimento (Inglis Day & Fibiger, 1994).

En resumen, el desempeño de los animales durante el aprendizaje varía en función de los niveles de ACh. En el mismo sentido, la administración de drogas colinérgicas facilita la memoria, mientras que los antagonistas de los receptores de ACh la disminuyen. Estos resultados se encuentran tanto a través de la administración sistémica como intracerebral de estas drogas.

Papel de la histamina

La molécula de la histamina fue descubierta en 1910 por Dale. En un comienzo, llamó la atención por su papel en las alergias e inflamaciones, aunque cerca del final de siglo veinte el foco de importancia estuvo dado por su papel en el sistema nervioso central (Babe & Serafin, 1996).

Las primeras evidencias de que la histamina podría estar involucrada en los procesos de aprendizaje y memoria provienen de los experimentos realizados por de Almeida e Izquierdo (de Almeida & Izquierdo, 1986, 1988), cuyos datos sugieren que esta amina tiene una acción facilitadora en la consolidación de la tarea. Posteriormente, los investigadores comenzaron a profundizar en el rol cumplido por esta amina y lo que sugieren las evidencias es que los efectos dependerán de qué receptor específico de histamina esté involucrado en

el proceso, ya que por ejemplo la activación de los receptores H1 inhibe la adquisición, mientras que la activación de los receptores H2 facilita la adquisición de la respuesta de evitación (E. O. Alvarez, 2009).

La acción facilitadora o inhibidora de los receptores de histamina puede explicarse debido a la complejidad de las proyecciones neurales, las múltiples regiones del cerebro en las que se localiza la histamina, la interacción con diferentes neurotransmisores y las diferentes redes sinápticas y/o acciones diferenciales de los receptores. Es posible que ambos efectos biológicos estén actuando en el cerebro (E. O. Alvarez, 2009).

Papel de los receptores del glutamato

Los receptores de glutamato juegan un papel importante en los procesos de memoria, dentro de los cuales los receptores ionotrópicos de NMDA (N-metil-D-aspartato) son los más relevantes. Existen estudios farmacológicos que señalan que en ratas, los mecanismos de los receptores NMDA juegan un papel importante en los estadios tempranos de formación de la memoria en el hipocampo y la amígdala (Izquierdo, 1991).

Por un lado, se ha demostrado que la administración sistémica de dizocilpina (MK801), un bloqueador de los receptores NMDA, deteriora el desempeño de un aprendizaje espacial en un laberinto radial de ocho brazos (Shapiro & Caramanos, 1990). De la misma manera, la administración intracerebral de AP5, otro antagonista de los receptores NMDA deteriora el aprendizaje espacial en un laberinto acuático (Morris, Anderson, Lynch & Baudry, 1986) y también una forma de aprendizaje olfativo (Staubli, Thibault, DiLorenzo & Lynch, 1989). Todas estas tareas implican aprendizajes que dependen principalmente del hipocampo (Morris et al., 1986).

Por otro lado, en la administración preentrenamiento intraamígdala de AP5 y AP7, ambos antagonistas de los receptores NMDA, deterioran la retención de una respuesta de sobresalto condicionada (Miserendino, Sananes, Melia & Davis, 1990). La administración postentrenamiento

intra-amígdala de AP5 deteriora la retención de un aprendizaje de evitación inhibitoria (ver Izquierdo, 1991 para una revisión).

Sin embargo, los receptores NMDA no trabajan de manera aislada, y esto sugeriría que los mecanismos muscarínicos y los beta-adrenérgicos participan en la facilitación de los procesos de consolidación de la memoria, tanto en la amígdala como en el hipocampo. Además, es esperable pensar que las benzodiazepinas y los mecanismos gabaérgicos deterioran estos mismos procesos (Izquierdo, 1991).

MECANISMOS CEREBRALES: POTENCIACIÓN DE LARGO TÉRMINO

La potenciación de largo término (PLT) puede ser definida como el aumento progresivo y duradero de la magnitud de una respuesta postsináptica después de que se haya producido una estimulación de alta frecuencia (Bliss & Lomo, 1973). El hallazgo acerca de la PLT fue alrededor del año 1973 y marcó un hito central en el estudio de la memoria (Bliss & Lomo, 1973), ya que fue posible por primera vez medir los cambios dependientes de la actividad electrofisiológica que duraban horas e incluso semanas (McGaugh & Izquierdo, 2000).

La PLT se considera la base o el mecanismo de la memoria (Clugnet & LeDoux, 1990); es también fundamental en la actividad del hipocampo (Bliss & Lomo, 1973) aunque ha sido además descrita en la amígdala (Clugnet & LeDoux, 1990) y en la corteza (considerada un sitio de almacén a largo plazo, Keller, Borghese, Carrer & Ramirez, 1992). La PLT también participa en el condicionamiento del miedo en la amígdala y contribuye al condicionamiento clásico en invertebrados (Milner et al., 1998).

Como se mencionó anteriormente, los recuerdos no se almacenan en el hipocampo o en la amígdala, dado que tanto pacientes (Squire, 1987) como animales (Mishkin, 1978) con lesiones bilaterales en esas regiones no pierden los recuerdos, sino que son incapaces de adquirir otros nuevos. Entonces,

se puede observar que estas lesiones permiten adquirir nueva información y retenerla por minutos, pero no conservarla en un almacén a largo plazo. Otro tipo de memorias como las olfativas y el condicionamiento de lugar (Morris et al., 1986; Staubli et al., 1989) pueden almacenarse tanto en el hipocampo como en paralelo (Izquierdo, 1991).

La inducción de la PLT requiere la activación de los receptores AMPA, de los receptores NMDA y de los receptores metabotrópicos de la región CA1 del hipocampo y de la mayoría de las regiones del cerebro. La activación repetitiva de las sinapsis de NMDA causa PLT y estas sinapsis en el hipocampo y la amígdala pueden estar implicadas en el procesamiento temprano de los recuerdos. De manera que los mecanismos mediados por los receptores NMDA son cruciales para la inducción de la PLT pero no para su mantenimiento (Milner et al., 1998).

CONCLUSIONES

La codificación y almacenamiento de la información se lleva a cabo a través de procesos de aprendizaje y memoria. Las principales investigaciones sobre el estudio de la memoria se llevaron a cabo en la década del 70 y las conclusiones más importantes derivaron por un lado, de la experimentación animal, y por otro, del estudio de los casos clínicos de pacientes amnésicos. Esta última línea de trabajos se centró en los hallazgos inesperados de que, en algunos casos, los pacientes amnésicos pueden presentar un buen desempeño en el aprendizaje y en la retención de otras tareas además de las que implican habilidades motoras (Milner et al., 1968; Warrington & Weiskrantz, 1968).

Una de las principales conclusiones a la que se arribó a través de los estudios experimentales con animales es que el daño en la región hipocampal produce un deterioro en la memoria similar al que ocurre con la pérdida de memoria episódica en pacientes humanos (Eichenbaum, 1992).

En relación a este tema, se plantearon numerosos sistemas de clasificación de la memoria (Squire, 1987). Una de las diferenciaciones más importantes se realiza entre las etapas implicadas en el proceso de formación de la memoria: la memoria a corto plazo y largo plazo.

Otra de las distinciones se realiza entre la memoria declarativa y la no declarativa (Milner et al., 1998). Esta clasificación es similar a otra que distingue a la memoria implícita (recuerdos inconscientes en los que se basan los hábitos perceptivos y motores) de la memoria explícita (recuerdos conscientes sobre el conocimiento del mundo externo y sobre nuestras experiencias). Por último, la memoria explícita incluye la memoria semántica (conocimiento sobre hechos en general) y la memoria episódica (conocimiento sobre datos autobiográficos).

Los efectos de las drogas sobre la memoria y los mecanismos moleculares implicados se han estudiado con la administración de los fármacos en distintos momentos: antes e inmediatamente después del entrenamiento y antes o días después de la prueba. La memoria debería ser evaluada sistemáticamente en distintos momentos para poder realizar una evaluación de la MCP, de la conversión de MCP a MLP y de la MLP, de manera independiente.

Es importante resaltar el papel de la acetilcolina (ACh) en el aprendizaje y la memoria. Una disminución del sistema colinérgico produce un deterioro en el desempeño, mientras que un aumento del mismo sistema produce una facilitación del aprendizaje (Power et al., 2003). Finalmente, es interesante resaltar el papel importante de la amígdala sobre la modulación de la memoria. En este sentido, la modulación de la consolidación de la memoria depende también del funcionamiento de la amígdala, dado que hay estudios que muestran que la administración después del entrenamiento de agonistas colinérgicos en esta estructura, produce un aumento de la memoria.

En conjunto, los estudios mencionados a lo largo de esta revisión sientan las bases para comprender las relaciones entre los procesos de me-

moria y los cambios que ocurren en el comportamiento durante el aprendizaje.

REFERENCIAS

- Aloisi, A. M., Casamenti, F., Scali, C., Pepeu, G. & Carli, G. (1997). Effects of novelty, pain and stress on hippocampal extracellular acetylcholine levels in male rats. *Brain Research*, 748(1-2), 219-226.
- Alvarez, E. O. (2009). The role of histamine on cognition. *Behavioural Brain Research*, 199(2), 183-189.
- Alvarez, P. & Squire, L. R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 91(15), 7041-7045.
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American*, 225(2), 82-90.
- Babe, K. & Serafin, W. (1996). Histamine, bradykinin, and their antagonists. In L. Limbird (Ed.), *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (9 ed., pp. 581-616): Mc Graw Hill.
- Baddeley, A. & Hitch, G. (1974). Working Memory. In G. H. Bower (Ed.), *The Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 8, pp. 36-89). New York: Academic Press.
- Baratti, C. M., Boccia, M. M. & Blake, M. G. (2009). Pharmacological effects and behavioral interventions on memory consolidation and reconsolidation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 42(2), 148-154.
- Baratti, C. M., Huygens, P., Mino, J., Merlo, A. & Gardella, J. (1979). Memory facilitation with posttrial injection of oxotremorine and physostigmine in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 64(1), 85-88.
- Barros, D. M., Pereira, P., Medina, J. H. & Izquierdo, I. (2002). Modulation of working memory and of long- but not short-term memory by cholinergic mechanisms in the basolateral amygdala. *Behavioral Pharmacology*, 13(2), 163-167.
- Beatty, W. W. (1984). Hormonal organization of sex differences in play fighting and spatial behavior. *Progress in Brain Research*, 61, 315-330.
- Bliss, T. V. & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, 232(2), 331-356.
- Brandeis, R., Brandys, Y. & Yehuda, S. (1989). The use of the Morris Water Maze in the study of memory and learning. *International Journal of Neurosciences*, 48(1-2), 29-69.
- Buresova, O., Bures, J., Bohdanecky, Z. & Weiss, T. (1964). Effect of atropine on learning, extinction, retention and retrieval in rats. *Psychopharmacologia*, 5, 255-263.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(1), 1-47.
- Cardo, B. (1959). Action de l'amphétamine dextrogyre et de l'ésérine sur un conditionnement de fuite et sur les phénomènes de discrimination. *Journal of Physiology (Paris)*, 51, 845-860.
- Carlton, P. L. (1963). Cholinergic mechanisms in the control of behavior by the brain. *Psychological Review*, 70, 19-39.

- Chang, Q. & Gold, P. E. (2003). Intra-hippocampal lidocaine injections impair acquisition of a place task and facilitate acquisition of a response task in rats. *Behavioural Brain Research*, 144(1-2), 19-24.
- Clugnet, M. C. & LeDoux, J. E. (1990). Synaptic plasticity in fear conditioning circuits: induction of LTP in the lateral nucleus of the amygdala by stimulation of the medial geniculate body. *The Journal of Neuroscience*, 10(8), 2818-2824.
- Cohen, A., Irvy, R. I. & Keele, S. W. (1990). Attention and structure in sequence learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 16(1), 17-30.
- Cohen, N. J. & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207-210.
- Cordero, M. I., Venero, C. & Sandi Pérez, C. (2001). *Estrés, memoria y trastornos asociados*: Ariel Neurociencias.
- Corkin, S., Amaral, D. G., Gonzalez, R. G., Johnson, K. A. & Hyman, B. T. (1997). H. M.'s medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience*, 17(10), 3964-3979.
- Dalmaz, C., Introini-Collison, I. B. & McGaugh, J. L. (1993). Noradrenergic and cholinergic interactions in the amygdala and the modulation of memory storage. *Behavioural Brain Research*, 58(1-2), 167-174.
- Damasio, A. R. (1989). Time-locked multiregional retroactivation: a systems-level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Cognition*, 33(1-2), 25-62.
- Davis, M. (1992). The role of the amygdala in conditioned fear. In J. P. Aggleton (Ed.), *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. New York: Wiley.
- de Almeida, M. A. & Izquierdo, I. (1986). Memory facilitation by histamine. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 283(2), 193-198.
- de Almeida, M. A. & Izquierdo, I. (1988). Intracerebroventricular histamine, but not 48/80, causes posttraining memory facilitation in the rat. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 291, 202-207.
- D'Hooge, R. & De Deyn, P. P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews*, 36(1), 60-90.
- Eichenbaum, H. (1992). The Hippocampal System and Declarative Memory in Animals. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 217-231.
- Ennaceur, A. & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*, 31(1), 47-59.
- Fanselow, M. S. & Kim, J. J. (1994). Acquisition of contextual Pavlovian fear conditioning is blocked by application of an NMDA receptor antagonist D,L-2-amino-5-phosphonovaleric acid to the basolateral amygdala. *Behavioral Neuroscience*, 108(1), 210-212.
- Forcato, C., Argibay, P. F., Pedreira, M. E. & Maldonado, H. (2009). Human reconsolidation does not always occur when a memory is retrieved: the relevance of the reminder structure. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91(1), 50-57.
- Fuster, J. M. (2000). Prefrontal neurons in networks of executive memory. *Brain Research Bulletin*, 52(5), 331-336.
- Gabrieli, J. D., McGlinchey-Berroth, R., Carrillo, M. C., Gluck, M. A., Cermak, L. S. & Disterhoft, J. F. (1995). Intact delay-eyeblick classical conditioning in amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 109(5), 819-827.
- Gold, P. E. (1995). Modulation of emotional and non-emotional memories: Same pharmacological systems, different neuroanatomical systems. In J. L. McGaugh, N. M. Weinberger & G. Lynch (Eds.), *Brain and Memory: Modulation and Mediation of Neuroplasticity*. New York: Oxford University Press.
- Gold, P. E. (2003). Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 80(3), 194-210.
- Gordon, W. C. & Klein, R. L. (1994). Animal memory: the effects of context change on retention performance. In N. Mackintosh (Ed.), *Animal Learning and Cognition* (pp. 255-279). San Diego, CA: Academic Press.
- Hebb, D. (1949). *The organization of behaviour*. New York: Wiley-Interscience.
- Herz, A. (1960). Drugs and the conditioned avoidance response. *International Review of Neurobiology*, 2, 229-277.
- Inglis, F. M., Day, J. C. & Fibiger, H. C. (1994). Enhanced acetylcholine release in hippocampus and cortex during the anticipation and consumption of a palatable meal. *Neuroscience*, 62(4), 1049-1056.
- Inglis, F. M. & Fibiger, H. C. (1995). Increases in hippocampal and frontal cortical acetylcholine release associated with presentation of sensory stimuli. *Neuroscience*, 66(1), 81-86.
- Izquierdo, I. (1991). Role of NMDA receptors in memory. *Trends in Pharmacological Science*, 12(4), 128-129.
- Izquierdo, I., Bevilaqua, L. R., Rossato, J. I., Bonini, J. S., Medina, J. H. & Cammarota, M. (2006). Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. *Trends in Neurosciences*, 29(9), 496-505.
- Izquierdo, I., da Cunha, C., Rosat, R., Jerusalinsky, D., Ferreira, M. B. & Medina, J. H. (1992). Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behavioral and Neural Biology*, 58(1), 16-26.
- Izquierdo, I. & Medina, J. H. (1997). Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiology of Learning and Memory*, 68(3), 285-316.
- Jonasson, Z. (2005). Meta-analysis of sex differences in rodent models of learning and memory: a review of behavioral and biological data. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 28(8), 811-825.
- Keller, E. A., Borghese, C. M., Carrer, H. F. & Ramirez, O. A. (1992). The learning capacity of high or low performance rats is related to the hippocampus NMDA receptors. *Brain Research*, 576(1), 162-164.
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A. & Squire, L. R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, 273(5280), 1399-1402.

- Krech, D., Rosenzweig, M. R., Bennett, E. L. & Krueckel, B. (1954). Enzyme concentrations in the brain and adjustive behavior-patterns. *Science*, 120(3128), 994-996.
- Lashley, K. S. (1929). *Brain Mechanisms and Intelligence: A Quantitative Study of Injuries to the Brain*. Chicago: Univ. Chicago Press.
- Lassen, N. A. & Holm, S. (1992). Single Photon Emission computerized Tomography (SPECT). In S. Gilman (Ed.), *Clinical Brain Imaging: Principles and Applications* (pp. 108-134). Philadelphia.: F. A. Davis Company.
- LeDoux, J. E. (2004). Emotion and the amygdala. In J. P. Aggleton (Ed.), *The amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction* (pp. 339-351). New York: Wiley-Liss.
- Malamut, B. L., Saunders, R. C. & Mishkin, M. (1984). Monkeys with combined amygdalo-hippocampal lesions succeed in object discrimination learning despite 24-hour intertrial intervals. *Behavioral Neuroscience*, 98(5), 759-769.
- Mark, G. P., Weinberg, J. B., Rada, P. V. & Hoebel, B. G. (1995). Extracellular acetylcholine is increased in the nucleus accumbens following the presentation of an aversively conditioned taste stimulus. *Brain Research*, 688(1-2), 184-188.
- McCormick, D. A., Clark, G. A., Lavond, D. G. & Thompson, R. F. (1982). Initial localization of the memory trace for a basic form of learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 79(8), 2731-2735.
- McDonald, R. J. & White, N. M. (1993). A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral Neuroscience*, 107(1), 3-22.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory—a century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248-251.
- McGaugh, J. L. & Gold, P. E. (1976). Modulation of memory by electrical stimulation of the brain. In M. R. Rosenzweig & E. L. Bennett (Eds.), *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction* (pp. 549-560). New York: Wiley.
- McGaugh, J. L. & Izquierdo, I. (2000). The contribution of pharmacology to research on the mechanisms of memory formation. *Trends in Pharmacological Science*, 21(6), 208-210.
- McIntyre, C. K., Ragozzino, M. E. & Gold, P. E. (1998). Intra-amygdala infusions of scopolamine impair performance on a conditioned place preference task but not a spatial radial maze task. *Behavioural Brain Research*, 95(2), 219-226.
- Meunier, M., Bachevalier, J., Mishkin, M. & Murray, E. A. (1993). Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *The Journal of Neuroscience*, 13(12), 5418-5432.
- Milekic, M. H. & Alberini, C. M. (2002). Temporally graded requirement for protein synthesis following memory reactivation. *Neuron*, 36(3), 521-525.
- Milner, B. (1965). Visually-guided maze learning in man: Effects of bilateral hippocampal, bilateral frontal, and unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia*, 3(4), 317-338.
- Milner, B., Corkin, S. & Teuber, H. L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia*, 6(3), 215-234.
- Milner, B., Squire, L. R. & Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20(3), 445-468.
- Miranda, M. I., Ramirez-Lugo, L. & Bermudez-Rattoni, F. (2000). Cortical cholinergic activity is related to the novelty of the stimulus. *Brain Research*, 882(1-2), 230-235.
- Miserendino, M. J., Sananes, C. B., Melia, K. R. & Davis, M. (1990). Blocking of acquisition but not expression of conditioned fear-potentiated startle by NMDA antagonists in the amygdala. *Nature*, 345(6277), 716-718.
- Mishima, N., Higashitani, F., Teraoka, K. & Yoshioka, R. (1986). Sex differences in appetitive learning of mice. *Physiology and Behavior*, 37(2), 263-268.
- Mishkin, M. (1978). Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, 273(5660), 297-298.
- Morris, R. G. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 12(2), 239-260.
- Morris, R. G., Anderson, E., Lynch, G. S. & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319(6056), 774-776.
- Murray, E. A., Bussey, T. J., Hampton, R. R. & Saksida, L. M. (2000). The parahippocampal region and object identification. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911, 166-174.
- Nader, K., Schafe, G. E. & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797), 722-726.
- Olton, D. S. (1979). Mazes, maps, and memory. *American Psychologist*, 34(7), 583-596.
- Olton, D. S. & Samuelson, R. J. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2(2), 97-116.
- Packard, M. G., Hirsh, R. & White, N. M. (1989). Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *The Journal of Neuroscience*, 9(5), 1465-1472.
- Penfield, W. & Milner, B. (1958). Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *AMA Archives of Neurology and Psychiatry*, 79(5), 475-497.
- Platt, C. E. (1950). The effects of anticholinesterase agents upon animal behavior: The effects of a subcutaneous injection of di-isopropyl fluorophosphates on the retention of a maze habit by the albino rat. *American Psychologist*, 5(7), 254.
- Polich, J. & Criado, J. R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60(2), 172-185.
- Power, A. E., Vazdarjanova, A. & McGaugh, J. L. (2003). Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 80(3), 178-193.

- Ragozzino, M. E. & Gold, P. E. (1995). Glucose injections into the medial septum reverse the effects of intraseptal morphine infusions on hippocampal acetylcholine output and memory. *Neuroscience*, 68(4), 981-988.
- Ragozzino, M. E., Unick, K. E. & Gold, P. E. (1996). Hippocampal acetylcholine release during memory testing in rats: augmentation by glucose. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 93(10), 4693-4698.
- Raichle, M. E. (1994). Images of the mind: studies with modern imaging techniques. *Annual Review of Psychology*, 45, 333-356.
- Rodrigues, S. M., Schafe, G. E. & LeDoux, J. E. (2004). Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron*, 44(1), 75-91.
- Russell, R. W. (1960). Drugs as tools in behavioral research. In L. M. Uhr & J. Miller (Eds.), *Drugs and behavior* (pp. 19-40). New York: Wiley.
- Salinas, J. A., Introini-Collison, I. B., Dalmaz, C. & McGaugh, J. L. (1997). Posttraining intraamygdala infusions of oxotremorine and propranolol modulate storage of memory for reductions in reward magnitude. *Neurobiology of Learning and Memory*, 68(1), 51-59.
- Sara, S. J. (2000). Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learning and Memory*, 7(2), 73-84.
- Sarter, M. & Bruno, J. P. (1997). Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Research Reviews*, 23(1-2), 28-46.
- Schacter, D. L. & Tulving, E. (1994). What are the memory systems of 1994?. In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory systems* (pp. 1-38). Cambridge: MIT Press.
- Schmaltz, L. W. & Theios, J. (1972). Acquisition and extinction of a classically conditioned response in hippocampectomized rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 79(2), 328-333.
- Schroeder, J. P. & Packard, M. G. (2002). Posttraining intra-basolateral amygdala scopolamine impairs food- and amphetamine-induced conditioned place preferences. *Behavioral Neuroscience*, 116(5), 922-927.
- Scoville, W. B. & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 20, 11-21.
- Shapiro, M. L. & Caramanos, Z. (1990). NMDA antagonist MK-801 impairs acquisition but not performance of spatial working and reference memory. *Psychobiology*, 18, 231-243.
- Squire, L. R. (1987). *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171-177.
- Squire, L. R. & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 169-177.
- Squire, L. R., Knowlton, B. & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology*, 44, 453-495.
- Squire, L. R. & Spanis, C. W. (1984). Long gradient of retrograde amnesia in mice: continuity with the findings in humans. *Behavioral Neuroscience*, 98(2), 345-348.
- Squire, L. R. & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 93(24), 13515-13522.
- Squire, L. R. & Zola-Morgan, S. (1988). Memory: brain systems and behavior. *Trends in Neurosciences*, 11(4), 170-175.
- Stadler, M. A. (1989). On learning complex procedural knowledge. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 15(6), 1061-1069.
- Staubli, U., Thibault, O., DiLorenzo, M. & Lynch, G. (1989). Antagonism of NMDA receptors impairs acquisition but not retention of olfactory memory. *Behavioral Neuroscience*, 103(1), 54-60.
- Stratton, L. O. & Petrinovich, L. (1963). Post-trial injections of an anti-cholinesterase drug and maze learning in two strains of rats. *Psychopharmacologia*, 5, 47-54.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1-25.
- Upchurch, M. & Wehner, J. M. (1988). DBA/2Jbg mice are incapable of cholinergically-based learning in the Morris water task. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 29(2), 325-329.
- Vazdarjanova, A. & McGaugh, J. L. (1999). Basolateral amygdala is involved in modulating consolidation of memory for classical fear conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 19(15), 6615-6622.
- Warrington, E. K. & Weiskrantz, L. (1968). A study of learning and retention in amnesic patients. *Neuropsychologia*, 6(3), 283-291.
- Zola-Morgan, S. & Squire, L. R. (1986). Memory impairment in monkeys following lesions limited to the hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, 100(2), 155-160.

Fecha de envío: 4 de febrero de 2009

Fecha de aceptación: 13 de abril de 2009

