

Investigación en **NEUROCIENCIAS** *y sistemas complejos*

SILVIA KOCHEN, LUCIANA D'ALESSIO Y PAULA N. GONZÁLEZ

Compiladoras



Kochen, Silvia

Investigación en neurociencias y sistemas complejos / Silvia Kochen ;
compilado por Luciana D'Alessio ; Paula González N. - 2a ed. - Florencio Varela :
Universidad Nacional Arturo Jauretche, 2018.
Libro digital, PDF - (Cuadernos de Investigación)

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-3679-23-0

1. Neurociencias. I. D'Alessio, Luciana, comp. II. González N., Paula, comp. III. Título.
CDD 616.89



Universidad Nacional Arturo Jauretche

Rector: **Lic. Ernesto Fernando Villanueva**

Directora del Centro de Política Educativa: Lic. María Gabriela Peirano

Coordinadora de la Unidad de Gestión de la Investigación: Mg. Dolores Chiappe

Coordinación editorial: Gabriela Ruiz

Diseño de tapa y maquetación: Editorial UNAJ

Correctora: Victoria Piñera

© 2018, UNAJ

Av. Calchaquí 6200 (CP1888)

Florencio Varela Buenos Aires, Argentina

Tel: +54 11 4275-6100

editorial@unaj.edu.ar

www.unaj.edu.ar

Este libro fue seleccionado, con referato externo, en la Convocatoria de Publicaciones de Obras inéditas 2017, realizada por la UNAJ.

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11.723

Impreso en argentina

Universidad Nacional Arturo Jauretche

Investigación en
NEUROCIENCIAS
y sistemas complejos

SILVIA KOCHEN,
LUCIANA D'ALESSIO
PAULA N. GONZÁLEZ
Compiladoras



Presentación	9
Introducción	11
Capítulo 1. La influencia de la nutrición sobre el desarrollo del cerebro: apuntes de una investigación basada en modelos experimentales y neuroimágenes. <i>Jimena Barbeito Andrés, Paula N. González y Valeria Bernal</i>	25
Capítulo 2. Mejorando nuestras memorias durante la vigilia y el sueño. <i>Cecilia Forcato y Julia Carbone</i>	41
Capítulo 3. Reconocimiento emocional auditivo y visual en pacientes con epilepsia: protocolo de estudio y resultados preliminares en una población normal autóctona. <i>Mónica Fernández Lima, Laura Scévola, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Patricia Solís, Silvia Kochen, Luciana D'Alessio</i>	61
Capítulo 4. Correlatos neuronales de la percepción y la memoria visual. Registro de neuronas individuales corticales en humanos. <i>Belén Gori, Hernán Rey, Santiago Collavini, Claudia Múnera, Fernando Chaure, Mónica Fernandez Lima, Pablo Seoane, Eduardo Seoane, Rodrigo Quian Quiroga y Silvia Kochen</i>	81
Capítulo 5. Plasticidad cerebral en epilepsia: ¿Qué podemos aprender mediante el estudio del procesamiento de la prosodia emocional? <i>Lucía Alba-Ferrara, Luciana D'Alessio y Silvia Kochen</i>	101
Capítulo 6. Procesamiento del lenguaje en el hemisferio derecho. Análisis del discurso en epilepsia del lóbulo temporal. <i>Carolina Lomlomdjian, Verónica Terpiluk, Romina Prestupa, Claudia Múnera, Patricia Solís y Silvia Kochen</i>	119

Capítulo 7. Envejecimiento y cognición. Diagnóstico precoz orientado a la prevención del deterioro cognitivo. <i>Julieta Liso, Zulma Sevillano, Nancy Medel, Patricia Solís y Silvia Kochen</i>	139
Bibliografía	148
Anexo I	150
Anexo II	157
Sobre los autores	168

Mejorando nuestras memorias durante la vigilia y el sueño

CECILIA FORCATO Y JULIA CARBONE

Resumen

¿Alguna vez te preguntaste cómo se forman las memorias, si memorias almacenadas pueden modificarse, cómo pueden perjudicarse o incluso mejorarse? Abriremos las puertas de la memoria, para comenzar a comprender cómo nace, cómo se almacena y cómo memorias viejas pueden abrirse (labilizarse) y modificarse mientras estamos despiertos o durmiendo. Este último proceso de apertura y modificación de un recuerdo, parece haber salido de una película de ciencia ficción, sin embargo, hoy en día se estudia en el laboratorio y puede ser utilizado como herramienta para mejorar la calidad de vida de personas que sufren, por ejemplo, desórdenes de ansiedad como estrés postraumático y fobias.

Palabras clave: labilización/reconsolidación, memoria, reforzamiento, sueño, vigilia.

¿Qué es la memoria?

Comenzaremos preguntándonos qué es la memoria; lo cual, si bien parece una pregunta que fácilmente podemos responder, muchas veces pasa inadvertida la importancia y el alcance de su respuesta. Así, una manera simple de intentar contestar esta pregunta, es imaginarnos cómo sería un día de nuestra vida sin esta capacidad cognitiva. Podríamos su-

poner que hoy despertamos en nuestra habitación sin memorias. No sabríamos en dónde estamos ni qué día es, pues tampoco tendríamos la noción de “días”. No reconoceríamos los diferentes elementos que hay en ella como cortinas, cama, mesa de luz, etc. No sabríamos qué hacemos allí, ni quién somos. Tal vez, orientaríamos nuestra vista hacia las diferentes fuentes de sonido presentes en el lugar (gato maullando en la calle, timbre en la puerta, personas hablando a lo lejos), pero no sabríamos qué son, qué significan. Es posible que, en ese momento, intentemos tocarlas o acercarnos a ellas, pero, sin embargo, hasta el hecho de aproximarnos sería imposible, dado que algo tan simple como caminar también forma parte de nuestro repertorio de memorias. En algún momento de nuestra historia personal, también aprendimos a desplazarnos con nuestros pies y esa información está almacenada en nuestro cerebro. Si continuamos recreando el escenario, nos haremos una idea de la importancia que tienen nuestras memorias en nuestra vida cotidiana, dado que esta capacidad participa en actos tan simples como preparar una taza de té hasta en actos tan complejos como saber quiénes somos o recordar los planes que teníamos programados para el día de hoy.

De esta sencilla visualización podemos ir construyendo una definición de memoria. Tomemos el ejemplo de caminar, actividad que aprendimos en algún momento, a través de la experiencia. Así, podemos definir a la memoria como un cambio en el comportamiento debido a una experiencia anterior. En la actualidad, las neurociencias definen a la memoria como una representación interna de información adquirida a través de aprendizaje, que se halla codificada espacio-temporalmente en circuitos neuronales, mediante cambios graduales en las propiedades reactivas de las neuronas y en las conexiones entre ellas (Kandel, 2000).

En otras palabras, la neurociencia plantea que la información que adquirimos se almacena en nuestro cerebro a través de cambios en las conexiones entre las neuronas. Cabe aclarar que, si bien se denomina memoria a todos los cambios en el comportamiento producto de la experiencia, no todo comportamiento es memoria. Hay comportamientos guiados por circuitos heredables que no sufren cambios por la experien-

cia, que, si bien no serán tratados aquí, existen y se denominan “patrones fijos de comportamiento”.

Clasificando la memoria

La formación de una memoria no es inmediata, sino que sigue una determinada dinámica temporal. Dado que a los científicos clasificamos, nombramos, desmenuzamos para poder realizar estudios detallados sobre diferentes procesos, podemos descomponer a la memoria en fases.

Llamamos “adquisición” a la primera fase de la memoria, la cual podemos pensar como su inicio o nacimiento. Es la codificación de información (por ejemplo, sensorial) en circuitos neuroquímicos. En esta etapa, la memoria se encuentra en un estado lábil, vulnerable, es decir, la información codificada puede perderse; para que persista en el tiempo, tiene que estabilizarse.

La segunda fase de la memoria se denomina “consolidación”, y consiste en el pasaje de un estado lábil a uno estable. Esta etapa corresponde al almacenamiento de la información y es dependiente de síntesis proteica y expresión génica en los circuitos implicados en el aprendizaje de dicha información (Dudai y Morris, 2000). Esta estabilización no es inmediata, sino que puede durar horas. Así, durante la ventana temporal en la cual la memoria aún se encuentra lábil, puede perjudicarse o, incluso, mejorarse con el uso de tratamientos específicos, pero una vez consolidada (estabilizada), ya no es susceptible a estos tratamientos. Por ejemplo, si se les enseña a roedores a asociar la presentación de un sonido con un choque eléctrico suave en sus patas, en pocos ensayos los roedores aprenden a predecir esta aparición, y frente a la presentación del sonido, en lugar de explorar el lugar, como comúnmente hacen, se quedan quietos esperando la llegada del choque (respuesta de congelación o *freezing*). Si luego de este aprendizaje, se les inyecta un inhibidor de síntesis proteica, cuando se evalúa la memoria al otro día, se observa que el grupo de roedores que recibieron el inhibidor luego del aprendizaje muestra mayor exploración que el grupo que no lo recibió

(Schafe et al., 1999). Es decir, el inhibidor de síntesis proteica interfirió la consolidación (almacenamiento) de la memoria, por lo tanto, cuando evaluamos los animales, estos en lugar de quedarse quietos frente a la presentación del tono, exploran el lugar como si lo estuviesen viendo por primera vez (Fig. 1).

La tercera fase, conocida como “evocación”, representa la recuperación de la información previamente almacenada.

Interfiriendo la consolidación de la memoria

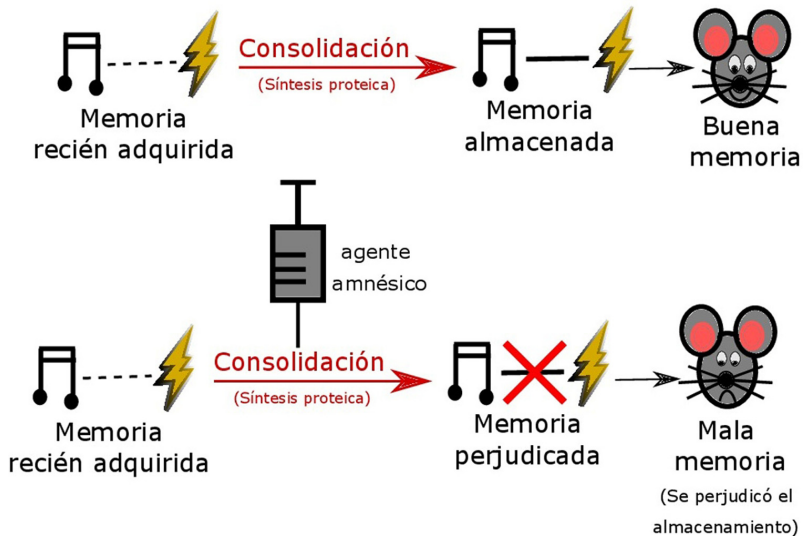


Figura 1. Ejemplo ilustrativo de la interferencia en la consolidación de la memoria con un agente amnésico (inhibidor de síntesis proteica) en roedores. En el primer caso, los animales adquieren la información (asociación entre sonido y choque eléctrico suave) (día 1), la memoria se consolida y, en el día 2, cuando los animales son evaluados se observa una buena memoria. En el segundo caso, los animales adquieren la información y, durante el proceso de consolidación, reciben el agente amnésico.

Al día 2, la memoria se encuentra perjudicada porque el inhibidor perjudicó con consolidación de esa memoria. *Fuente: Elaboración propia.*

¿Nuestras memorias pueden ser modificadas?

Hasta principios del 2000, se sostenía que la memoria, una vez consolidada, permanecía en un estado “fijo/estable” y no podía modificarse, ningún agente amnésico podía tener un efecto deletéreo. Sin embargo, Nader, Schafe y Le Doux (2000) observaron que si las ratas, que previamente habían aprendido a asociar el sonido con la presentación del choque eléctrico (siguiendo el ejemplo anterior), eran reexpuestas otro día al mismo sonido y, luego de esta reexposición, se les inyectaba el inhibidor de síntesis proteica en la amígdala (área del cerebro importante para los aprendizajes de miedo), cuando se evaluaba la memoria al día siguiente, estas ratas se mostraban amnésicas: no recordaban la asociación entre el sonido y el choque. Sin embargo, si el inhibidor se aplicaba en ausencia de la clave sonora, no se observaba ningún efecto negativo sobre la memoria. Es decir, la reexposición de los animales a claves asociadas al aprendizaje inicial (recordatorios), hacía que memorias consolidadas pudieran ser reactivadas, volviendo a un nuevo estado de labilidad, seguido por un proceso de reestabilización, también dependiente de síntesis proteica y expresión génica. En este caso, el sonido presentado en el día 2 reactivó a la memoria de miedo, desestabilizándola y el inhibidor de síntesis proteica perjudicó la reestabilización de la memoria, observándose amnesia en el momento de la evaluación. A estas fases de la memoria se las denominó “labilización” (desestabilización de la memoria) y “reconsolidación” (reestabilización de la memoria) (Fig. 2).

Estos descubrimientos fueron de vital importancia, no solo para las neurociencias en su conjunto, sino también para el campo clínico, ya que mostraban que viejas memorias podían atravesar un nuevo período de labilidad en el cual podían ser modificadas. A partir de aquí, comenzó el auge en el estudio de la labilización/reconsolidación, dado su potencial uso en el tratamiento de memorias maladaptativas y disfuncionales, ya que se abrían nuevos caminos para el diseño de herramientas terapéuticas para mejorar la calidad de vida de pacientes que sufrieran diferentes trastornos de ansiedad, como el estrés postraumático, así como también dolor crónico, adicciones, entre otros. Poco tiempo después, se demostró la existencia de labilización/reconsolidación de la memoria en diferentes modelos ani-

males, desde cangrejos hasta humanos y en diferentes tipos de memoria, evidenciando que la reconsolidación es un proceso conservado evolutivamente, que tiene un rol fundamental en la modificación de la información almacenada (Forcato, Fernández y Pedreira, 2014 y Nader et al., 2013).

Reactivando la memoria almacenada



Figura 2. Luego de la adquisición la memoria atraviesa un período de labilidad seguido por uno de estabilización (consolidación). A su vez, memorias consolidadas (estables), pueden volver a atravesar un período de labilidad seguido por un proceso de reestabilización (reconsolidación) cuando se presentan recordatorios de la memoria original. *Fuente: Elaboración propia.*

¿Cómo podemos estudiar la reconsolidación en el laboratorio?

En el 2007, Forcato et al. demostraron que, memorias declarativas, aquellas que requieren una recolección consciente y son consideradas propias del hombre (Dudai y Morris, 2000), también podían atravesar el proceso de reconsolidación (Forcato et al., 2007). Para estos estudios, diseñamos una tarea sencilla de aprendizaje, que consistía en asociar cinco pares de sílabas sin sentido (sílabas clave/sílabas respuesta) que se presentaban en el monitor de una computadora (Fig. 3A). A su vez, las sílabas se encontra-

ban asociadas a una combinación de luz (todo el cuarto se iluminaba de un color, por ejemplo, verde), una imagen de un paisaje que aparecía en el monitor y una música a través de auriculares (Fig. 3B). Los experimentos se separaron, generalmente, en tres días. En el día 1, los participantes veían una vez la lista de sílabas acompañada por el contexto (luz, imagen y música) y, luego, cada vez que aparecía una sílaba-clave debían completar con su correspondiente sílaba-respuesta asociada. Así, debían completar la lista un total de nueve veces y siempre que se confundían de respuesta o no escribían nada, la computadora les mostraba la respuesta correcta. En el día 2, los participantes recibieron un recordatorio de la tarea original, que consistía en la presentación de la luz, imagen y música más una sílaba-clave. Después de dos segundos, el ensayo se interrumpía sin permitir a los participantes completar con la correspondiente sílaba respuesta (desde aquí en adelante a este tipo de recordatorio lo llamaremos “recordatorio incompleto”). Seguido a este ensayo, los participantes debían aprender una segunda tarea similar a la primera, pero formada por una combinación diferente de luz, imagen y música, y diferentes pares de sílabas. Esta segunda tarea tiene la función de ser un agente interferente o amnésico, al igual que el inhibidor de síntesis proteica en el ejemplo anterior. Sin embargo, esta tarea no inhibe la síntesis proteica, pero sí compite por el sustrato neuronal, perjudicando la reestabilización de la memoria labilizada. En el día 3 se evaluaba cuántos pares de sílabas de la tarea original recordaban.

Básicamente, lo que se observó fue que el grupo de participantes que recibió recordatorio en el día 2, labilizó la memoria adquirida 24 horas antes, y que el segundo aprendizaje interrumpió la reestabilización de la memoria, dado que para que este último pudiese consolidarse, compitió por los recursos que la primera memoria necesitaba para restablecerse. Es decir, el segundo aprendizaje actuó como un agente amnésico solo en el grupo que recibió el recordatorio seguido por la segunda tarea, y no cuando la tarea era aprendida sola sin reactivar previamente a la memoria original. A su vez, observamos que el proceso de reestabilización duraba 6 horas, es decir, si se presentaba un agente amnésico antes de las 6 horas la memoria original podía perjudicarse, pero si se presentaba después de ese período de tiempo, no era afectada, ya que se encontraba reestabilizada (Forcato et al., 2007).

Estudiando la reconsolidación en el laboratorio

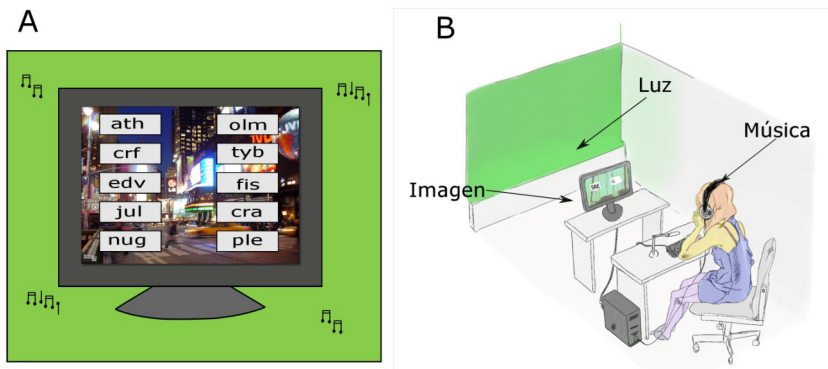


Figura 3A. Tarea de sílabas. La lista de sílabas era presentada en una asociación específica de luz, imagen y música. La lista estaba formada por cinco pares de sílabas, cada una de ellas consistía en una sílaba clave (izquierda) y una sílaba respuesta (derecha).

Figura 3B. Cuarto experimental. La luz era proyectada en el fondo del cuarto; la imagen, en el monitor y la música era presentada a través de auriculares. Los sujetos respondían por medio del teclado y las respuestas eran guardadas en la computadora. *Fuente: Ilustración Martín Carbó-Tano.*

¿Siempre que evocamos una memoria hay labilización?

A la luz de los resultados anteriores, uno podría cuestionarse si el solo hecho de recordar el pasado sería capaz de labilizar (“abrir”) nuestras memorias, lo cual pondría en peligro nuestro repertorio mnésico. Si esto realmente ocurriese en nuestra vida cotidiana, sería a un verdadero desastre. Sin embargo, nosotros observamos que no cualquier recordatorio desencadena el proceso de labilización/reestabilización (Forcato, et al., 2009).

En el caso de los experimentos ilustrados aquí, si se presentaba como recordatorio el contexto, una sílaba clave de la lista y se permitía a los participantes completar con la correspondiente sílaba respuesta (recordatorio completo), el proceso de labilización quedaba anulado, de ma-

nera que la segunda tarea no tenía un efecto amnésico sobre la primera. Así, no siempre que evocamos una memoria (recordamos), ponemos en peligro su contenido. Por el contrario, para labilizar la información almacenada, debe existir un error en la predicción que hace el sujeto (persona/animal) respecto a lo que espera que ocurra y lo que realmente pasa en el momento de la evocación (Forcato, et al., 2009).

En este caso, los participantes esperaban poder escribir la sílaba respuesta correspondiente cuando aparecía la sílaba clave en el día 2, pero al interrumpirse el ensayo (recordatorio incompleto), se generó una incongruencia entre lo que ellos esperaban y lo que realmente estaba ocurriendo. Este error en la predicción es detectado por el cerebro, al indicar que ese trazo de memoria necesita ser modificado, es decir, la información tal cual está almacenada no es del todo útil, algo nuevo está pasando y necesita registrarse, disparándose así el proceso de labilización/reconsolidación. Por el contrario, si se les permite completar una sílaba (recordatorio completo), no se genera error en la predicción y la memoria no se labiliza. Es decir, no pasa nada nuevo, lo que esperaba el sujeto (completar la sílaba) es lo que ocurrió, por lo tanto no hace falta modificar la información que estaba almacenada (Forcato et al., 2009) (Figura 4).

Tipos de recordatorio



Figura 4. El recordatorio incompleto estaba formado por la luz, imagen y música, seguido por la presentación de una sílaba clave. El ensayo era interrumpido sin permitir a los sujetos completar con la correspondiente sílaba respuesta. Esto generaba un error en la predicción, desencadenando el proceso de labilización/reconsolidación. El recordatorio completo era igual al anterior, pero se les permitía completar a los sujetos con la correspondiente sílaba respuesta. Este recordatorio no desencadenaba la labilización/reconsolidación. Fuente: *Elaboración propia.*

¿Qué ventajas adaptativas puede tener el proceso de reconsolidación?

Una de las funciones que se suponía ligada al proceso de reconsolidación desde el momento en que comenzaron a surgir los primeros trabajos en el tema fue el reforzamiento o mejora de la memoria. En otras palabras, la idea principal era que a medida que la memoria se labilizara y restabilizara, el trazo mnésico se haría más fuerte. En el 2011, publicamos el primer trabajo en humanos que demostraba que, a través de sucesivas reactivaciones de la memoria en vigilia, esta podía mejorarse (Forcato, Rodríguez y Pedreira, 2011; Forcato, Fernández y Pedreira, 2013; 2014). Se entrenó a los participantes, en el día 1, en la tarea de sílabas; en el día 2, se les presentó uno, dos, cuatro o ningún recordatorio incompleto, y, en el día 3, fueron evaluados (Fig. 5). Lo que observamos, es que los grupos que recibieron al menos dos recordatorios tenían un mayor número de respuestas correctas en el día 3 que los grupos que no recibieron ningún recordatorio o solo recibieron uno.

Mejora de la memoria

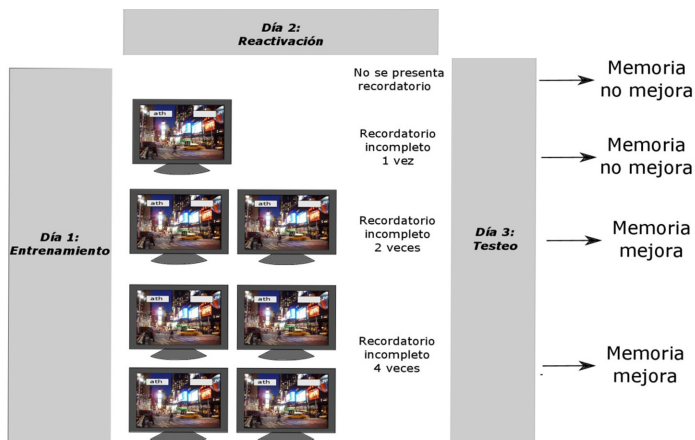


Figura 5. Dependiendo del número de recordatorios incompletos presentados en el día 2, la memoria puede o no mejorarse en el día 3. Presentar uno o ningún recordatorio incompleto tiene el mismo efecto al día 3. Presentar dos o cuatro recordatorios incompletos consecutivos produce una mejora en la memoria. *Fuente: Elaboración propia.*

A su vez, dado que todas las respuestas que escribían los sujetos estaban registradas en la computadora, pudimos clasificar los errores cometidos. Así, pudimos separar en cuatro tipos de errores:

1) Intralista: cuando los participantes escribían una sílaba-respuesta que pertenecía a la lista, pero estaba asociada a otra sílaba-clave.

2) Intrusión: cuando escribían una sílaba-respuesta que pertenecía a la lista aprendida en el día 2 (lista usada como interferencia).

3) Confusión: cuando escribían una sílaba que no existía en las listas o una sílaba formada por las mismas letras que la sílaba-respuesta correcta, pero en otro orden.

4) En blanco: cuando no escribían ninguna sílaba.

Los grupos que recibieron dos o cuatro recordatorios incompletos mostraron una disminución en el error de confusión cuando se los comparó con los grupos que recibieron uno o ningún recordatorio. De esta forma, presentar al menos dos recordatorios incompletos sucesivos mejoraba la memoria, lo cual era evidenciado a través de un aumento en las respuestas correctas en el día 3 y en un aumento en la precisión de la memoria (disminución de errores de confusión).

Asimismo, observamos que la memoria solo se mejoraba si los dos recordatorios producían la labilización y solo si el segundo era presentado dentro de la ventana temporal de la reconsolidación desencadenada por el primero. Simplificando, si en el día 2 se producía la labilización de la memoria y durante el período en que esta se encontraba desestabilizada se volvía a inducir la labilización/reconsolidación, la memoria mejoraba. Es decir, si el segundo recordatorio era presentado inmediatamente después del primero o dos horas después la memoria mejoraba, pero si era presentado 24 horas más tarde no había mejora (Fig. 6). También, si se evocaba repetidas veces la memoria sin labilizarla (recordatorio completo), no se reforzaba (Forcato, Rodríguez y Pedreira, 2011). Si bien aún no se conocen las bases moleculares

de este tipo de reforzamiento, podemos suponer que, al desencadenar dos reconsolidaciones sucesivas, la maquinaria molecular reclutada por ambas reactivaciones se suma, lo cual da como resultado un trazo mnésico más fuerte.

Condiciones necesarias para mejorar la memoria

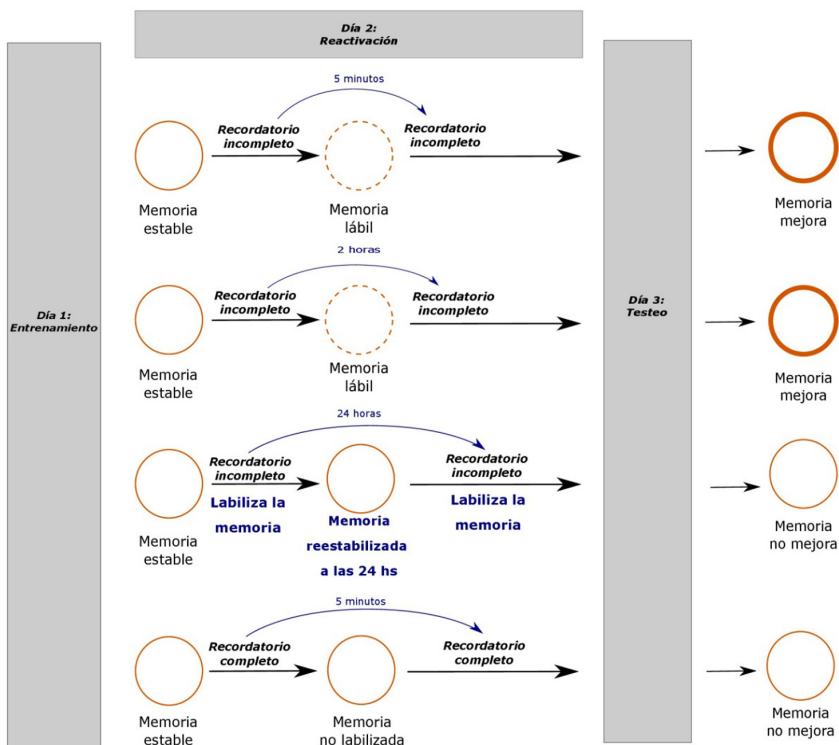


Figura 6. Para que se produzca la mejora en la memoria, los dos recordatorios tienen que desencadenar la labilización/reconsolidación, y el segundo debe presentarse mientras la memoria se encuentra labilizada por el primero. Presentar el recordatorio 24 horas después no tiene efecto reforzador al día 3. Evocar la memoria dos veces consecutivas (sin labilizarla), tampoco tiene ningún efecto reforzador. *Fuente: Elaboración propia.*

Anteriormente vimos que la presentación de un solo recordatorio en el día 2 no tiene un efecto reforzador que se pueda observar en el día 3 (presentar uno o ningún recordatorio en el día 2 tiene el mismo efecto comportamental en el día 3). Si corremos el momento en que la memoria es evaluada, por ejemplo, ahora en el día 7, podemos observar que, con solo una única reexposición de los participantes al recordatorio incompleto (en el día 2), ya es suficiente para que la memoria persista por más tiempo. Es decir, desencadenar al menos una vez la reconsolidación hace que la memoria dure más en el tiempo (Forcato, Rodríguez y Pedreira 2011; Forcato, Fernández y Pedreira, 2013).

Sueño y memoria

En la primera parte, nos dedicamos a describir procesos de memoria que pueden ser llevados a cabo por nuestro cerebro durante la vigilia, es decir durante tres cuartos de un día de nuestra vida. ¿Qué hacemos durante el otro cuarto del día? Dormimos. Pero, ¿simplemente dormimos? Trataremos de introducirlos en una de las funciones fundamentales del sueño: su rol en la formación y modificación de memorias.

Para comenzar, podemos decir que el sueño es un comportamiento caracterizado por ser un estado de reposo reversible. La respuesta a estímulos externos se encuentra disminuida y, en mamíferos, se caracteriza por una ocurrencia cíclica de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y sueño no-MOR. Este último incluye al sueño de ondas lentas (SOL) (fase 3 y 4) y al sueño ligero (fase 1 y 2). Si registramos la actividad eléctrica del cerebro mientras estamos durmiendo (estudio de sueño, polisomnografía), podemos diferenciar patrones específicos de actividad en el SOL y el MOR.

Desde fines del siglo XIX, se postula que el sueño juega un rol central en la formación de memorias: dormir luego del aprendizaje, típicamente lleva a un mejor desempeño en la evocación posterior comparado con un período igual de vigilia. Sin ir más lejos, cualquiera de

nosotros ha experimentado alguna vez que el hecho de aprender algo antes de ir a dormir hace que al levantarnos “mágicamente” tengamos la sensación de saber bien eso que aprendimos previamente. En realidad, no es magia. Hoy en día, se conocen muchos de los mecanismos que ocurren mientras dormimos que hacen que nuestras memorias se almacenen mejor.

Hipótesis de la consolidación activa de la memoria durante el sueño

Durante varias décadas, se consideró el sueño como un protector pasivo de las nuevas memorias, debido a que durante este se reducía la capacidad de responder a estímulos externos, lo que protegía así las memorias contra las posibles interferencias de la vigilia, entre ellas sucesivas rondas de adquisición de nueva información. Hoy en día, una de las hipótesis más importantes que explica cuál es el rol del sueño en la mejora de memorias es la hipótesis de la consolidación activa de la memoria durante el sueño (Born y Wilhelm, 2012; Diekelmann y Born, 2010). Postula que, durante el sueño de ondas lentas, las memorias se reactivan espontáneamente y la información adquirida en vigilia comienza a transferirse y redistribuirse desde el hipocampo a la corteza cerebral. El hipocampo se ubica en el lóbulo temporal y se lo considera un centro de almacenaje transitorio y de aprendizaje rápido. Asimismo, la corteza aprendería de forma lenta, pero la información sería almacenada allí de forma permanente. Así, durante el sueño de ondas lentas, en el cual la corteza oscila entre un estado de máxima actividad (toda la corteza “habla”) a uno de mínima actividad (toda la corteza “se silencia”), orquestaría el diálogo entre el hipocampo y la corteza. Podríamos, entonces, pensar que las ondas lentas son el director de orquesta que dirige el diálogo entre hipocampo y la corteza, coordinando el flujo de información desde un centro de almacenaje temporario a uno permanente. Por lo tanto, el sueño ya no tendría un papel pasivo como protector contra interferencias, sino que ocuparía un rol activo en el almacenamiento e integración de nueva información adquirida durante la vigilia.

Trabajos que revolucionaron la investigación en el área del sueño y la memoria

Hay dos trabajos que merecen ser mencionados, ya que según nuestra opinión, han dado un giro completo a cómo se venían abordando las investigaciones de sueño y memoria.

Cómo mencionamos anteriormente, existen reactivaciones espontáneas de las memorias durante el sueño, un fenómeno conocido como “*replay*”. Sin embargo, hace pocos años, Ji y Wilson (2007), evidenciaron cómo la activación de una secuencia de neuronas mientras las ratas recorrían un laberinto en ocho se repetía cuando luego las ratas dormían en sueño de ondas lentas. En el experimento, las ratas recorrían un laberinto en ocho durante la vigilia, mientras los experimentadores registraban la actividad de neuronas hipocampales, que se activan frente a lugares específicos del espacio (*place cells*) y neuronas corticales (del área visual primaria en donde no hay *place cells*). Luego, registraban la actividad de las mismas neuronas mientras las ratas dormían. Lo que observaron fue que la secuencia de disparo de las neuronas hipocampales durante el sueño de ondas lentas era similar al observado durante vigilia cuando las ratas recorrían el laberinto. De la misma forma, las neuronas de la corteza visual disparaban, durante el sueño de ondas lentas, con el mismo patrón que durante la vigilia cuando se enfrentaban a las distintas claves visuales que había en el laberinto. Es decir, durante el sueño se estaba reactivando la experiencia vivida en la vigilia. Lo más llamativo fue que cada vez que disparaban las neuronas del hipocampo relacionadas con la experiencia, también lo hacían, a su vez, las neuronas de la corteza, lo cual evidencia el diálogo entre estas dos regiones cerebrales durante el sueño.

Si bien el resultado anterior fue revolucionario en el campo de las neurociencias, ya que demostraba el *replay* de memorias durante el sueño, no estudiaba qué efecto tenía este en el comportamiento posterior del animal. Este punto fue tratado en Rasch et al. (2007). Ellos realizaron un estudio elegante y detallado en humanos, pero no estudiando reactivaciones espontáneas, sino induciendo reactivaciones durante el

sueño a través de la presentación de claves ligadas al aprendizaje previo (recordatorios). Así, entrenaron participantes en una tarea de localización de objetos en el espacio, presentados a través de cartas en la computadora, lo que nosotros conocemos como “memotest”. A la noche, antes de dormir, se les colocaron electrodos en el cuero cabelludo a los participantes para registrar la actividad eléctrica del cerebro mientras dormiesen. Luego, aprendieron la localización de los objetos en presencia de un olor a rosas. Los participantes durmieron durante ocho horas y durante las primeras fases de sueño de ondas lentas recibieron el olor a rosas (recordatorio) o solución fisiológica (Fig. 7). Por la mañana, se despertó a los participantes y, luego, se los evaluó para determinar cuántas posiciones de objetos recordaban correctamente. Lo que observaron fue que el grupo que recibió el olor a rosas durante el entrenamiento y durante el sueño de ondas lentas recordó significativamente más posiciones correctas que el grupo que recibió solución fisiológica. Podría pensarse que el olor a rosas por sí solo, presentado durante el sueño de ondas lentas podría mejorar la memoria; sin embargo, demostraron que esto no era así. El olor debía estar ligado a la tarea de aprendizaje y, a su vez, ser presentado durante el sueño de ondas lentas. Si los participantes aprendían la tarea sin olor, el aroma a rosas no producía ninguna mejora en la memoria cuando era presentado después durante el sueño. También observaron que presentarlo en otra fase de sueño, como en sueño MOR, no tenía efecto reforzador, tampoco si era presentado inmediatamente antes de ir a dormir. Estos resultados fueron unos de los primeros en indicar que la mejora en la memoria observada luego de dormir era el producto de que la información adquirida recientemente había sido reactivada durante el sueño facilitando así su consolidación.

Las memorias pueden mejorarse durante la vigilia y, a la vez, durante el sueño; sin embargo, se desconocen las diferencias en los procesos de labilización/reconsolidación en estos dos estados. En este punto, cabe recalcar que, hasta el momento, solo fue publicado un trabajo que demuestra que las reactivaciones que ocurren durante el sueño desencadenan una labilización transitoria seguido por un proceso de reestabilización que puede ser interrumpido por inhibidores de la síntesis proteica, al igual que ocurre durante la vigilia (Rolls et al., 2013). Conocer estos

procesos es de fundamental importancia para el desarrollo de herramientas que permitan mejorar la memoria en pacientes con déficits mnésicos, al igual que modificar aquellas memorias maladaptativas y disfuncionales que perjudican la vida de pacientes que sufren trastornos de ansiedad.

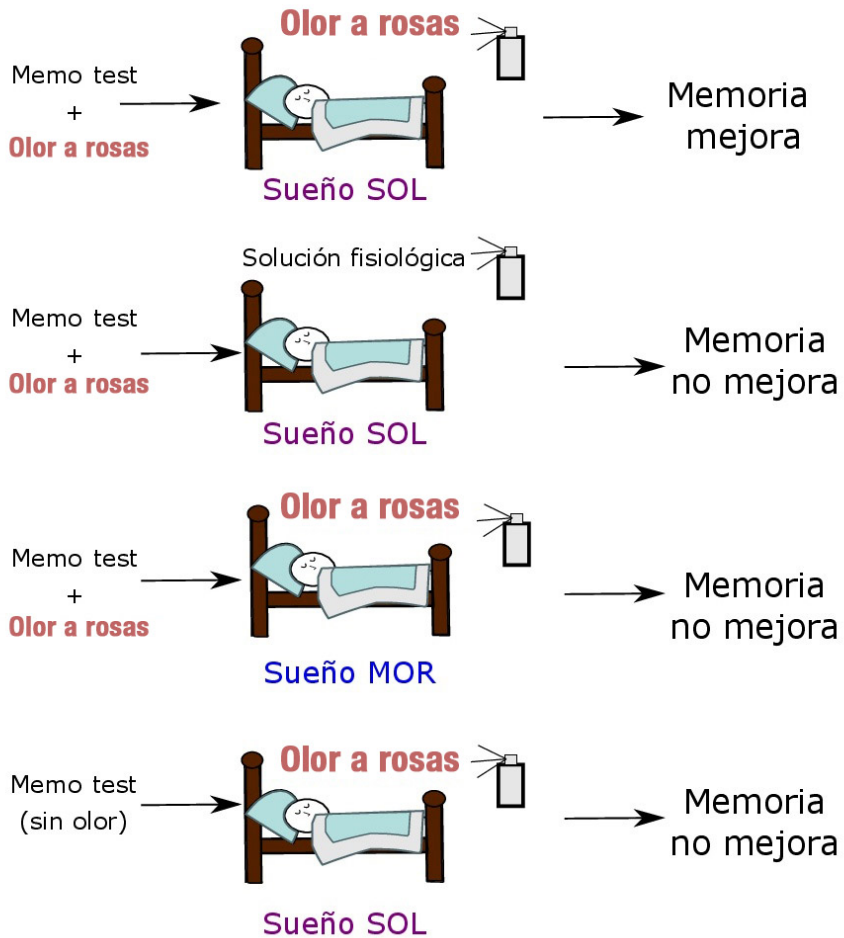


Figura 7. Reactivaciones inducidas por el olor durante el sueño de ondas lentas benefician la consolidación de la memoria declarativa. Fuente: *Elaboración propia.*

Conclusiones

Actualmente, nos encontramos investigando, en la Unidad Ejecutora en Sistemas Complejos (ENyS) del Hospital El Cruce “Dr. Néstor Kirchner”, los mecanismos neurofisiológicos que subyacen a los procesos de labilización/reconsolidación durante el sueño y la vigilia; caracterizando las diferencias y similitudes de los procesos de labilización/reconsolidación durante el sueño y la vigilia; y estudiando cómo los trazos de memoria pueden ser modificados manipulando externamente los procesos de labilización/reconsolidación.

Consideramos que la memoria es uno de los procesos cognitivos más desafiantes para las neurociencias. Así, teniendo en cuenta que la memoria no solo nos permite conservar nuestro pasado y organizar el presente, sino que, a su vez, también posibilita predecir el futuro dando sentido a la continuidad de nuestra vida, conocer los mecanismos que gobiernan su formación y modificación, nos permitirá desarrollar nuevas herramientas para mejorar la calidad de vida del ser humano.

- Born, J. y Wilhelm, I. (2012). "System consolidation of memory during sleep". *Psychological Research*, 76, pp. 192-203.
- Diekelmann, S. y Born, J. (2010). "The memory function of sleep". *Nature Review Neuroscience*; 11, pp. 114-126.
- Dudai, Y. y Morris, R. G. (2000). "In brain, perception, and memory advances in cognitive sciences. To consolidate or not to consolidate: what are the questions?". Oxford: Bolhous J, pp. 149-162.
- Forcato, C.; Argibay, P. F.; Pedreira, M. E. y 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), pp. 50-57.
- Forcato, C.; Burgos, V.L.; Argibay, P. F.; Molina, V.A.; Pedreira, M. E. y Maldonado, H. (2007). "Reconsolidation of declarative memory in humans". *Learning & Memory*, 14, pp. 295-303.
- Forcato, C., Rodríguez M.L.C, Pedreira, M.E. (2011). "Repeated labilization-reconsolidation processes strengthen declarative memory in humans". *PloS One*, 6(8).
- Forcato, C., Fernández, R.S., Pedreira, M.E. (2013). "The role and dynamic of strengthening in the reconsolidation process in a human declarative memory: what decides the fate of recent and older memories?". *PloS One*, 8(4).
- Forcato, C., Fernández, R.S., Pedreira, M.E.(2014). "Strengthening

- aconsolidated memory: The key role of the reconsolidation process”. *Journal of Physiology-Paris*, 108, pp. 323-333.
- Ji, D. y Wilson, M. A. (2007). “Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep”. *Nature Neuroscience*, 10, pp. 100-107.
- Kandel, E. (2000). “The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses”. *Science*, 294, pp. 1030-1038.
- Goelet, P.; Castellucci, V. F.; Schacher, S. y Kandel, E. (1986). “The long and the short of long-term memory—a molecular framework”. *Nature*, 322, pp. 419-422.
- Nader, K.; Hardt, O.; Einarsson, E. Ö. y Finnies, P. S. B. (2013). “The Dynamic Nature of Memory”. En C. M. Alberini. (Ed.), *Memory reconsolidation* (pp. 15-41). California: Academic Press.
- Nader, K.; Schafe, G. E. y Le Doux, J. E. (2000). “Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval”. *Nature*, 406, pp. 722–726.
- Rasch, B., Büchel, C., Gais, S., Born, J. (2007). “Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation”. *Science*, 315, pp. 1426–1429
- Rolls, A.; Makam, M.; Kroeger, D.; Colas, D., De Lecea, L., Heller, H. C. (2013). “Sleep to forget: interference of fear memories during sleep”. *Molecular Psychiatry*, 18, pp. 1166-70.
- Schafe, G.E.; Nadel, N. V.; Sullivan, G.M.; Harris, A. y LeDoux, J. E. (1999). “Memory consolidation for contextual and auditory fear conditioning is dependent on protein synthesis, PKA, and MAP kinase”. *Learning & Memory*, 2, pp. 97-110.