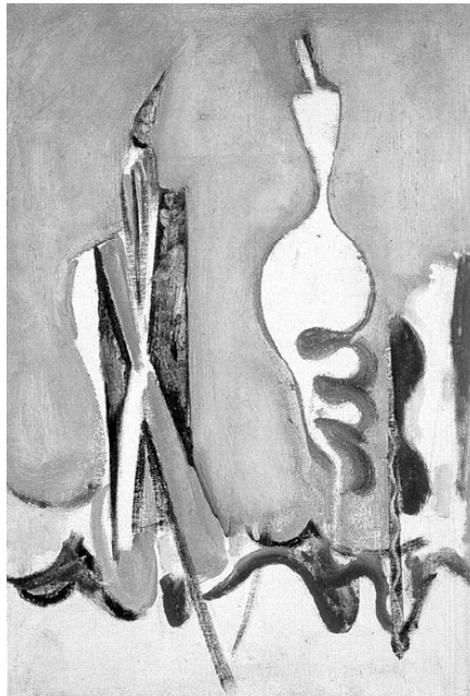


Lo que bien se aprende...

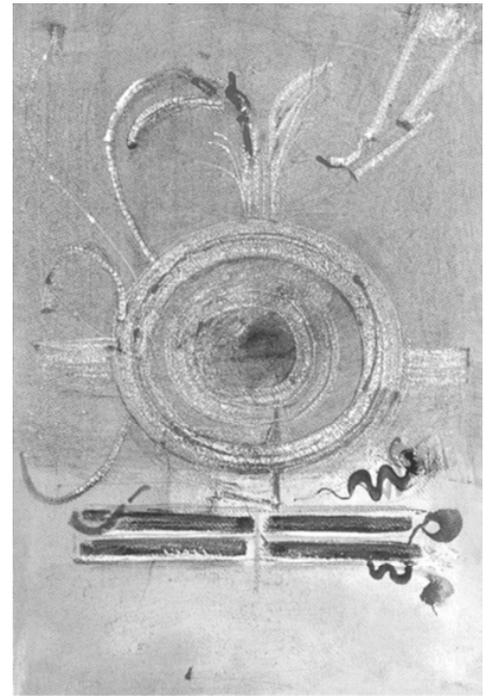
Jesús María Tarriba Unger



Mark Rothko, *The Omen of the Eagle*, 1942



Mark Rothko, *Untitled*, 1943-1944



Mark Rothko, *Untitled*, 1945-1946

A mediados de la década de los cincuenta un grupo de médicos intentaba aliviar a un paciente que sufría ataques de epilepsia recurrentes. Ante lo infructuoso de los tratamientos iniciales y dada la gravedad de las crisis, decidieron recurrir a un procedimiento más bien drástico: extirpar una porción de cerebro, incluyendo buena parte del hipocampo, una estructura situada en el interior del lóbulo temporal y que debe su nombre a que su forma evoca la de un caballito de mar. Las consecuencias para el paciente, conocido en la literatura científica como “HM”, fueron devastadoras, ya que perdió en adelante la capacidad de crear memorias duraderas de lugares, gentes o situaciones en general. HM conservaba intactos los recuerdos adquiridos antes de la operación y mostraba por lo demás una inteligencia normal, pero le era imposible retener nuevas impresiones por más de

unos cuantos minutos. El caso despertó gran interés por varias razones. Entre otras, el hecho apuntaba hacia una separación entre las funciones de almacenamiento de los recuerdos y su consolidación a largo plazo. También, mientras que la lesión había afectado la adquisición del tipo de memoria que se conoce como declarativa o explícita, aquella relacionada precisamente con hechos fácticos como nombres de lugares o personas, había dejado relativamente intacta la memoria asociada a habilidades inconscientes, o memoria implícita. Por ejemplo, HM era capaz de aprender nuevas facultades motoras y preservarlas indefinidamente aun cuando no guardase recuerdo alguno de las sesiones en las que las adquiría.

Estos hechos contradecían la presunción más o menos generalizada de que la diferencia entre los mecanismos subyacentes a la memoria explícita y la implícita era,

sobre todo, de grado. En cambio, el estudio de casos como el de HM e innumerables estudios posteriores empezaron a apuntar hacia la idea de que, después de todo, en el cerebro coexisten varios “sistemas de la memoria”, con diferentes grados de interacción entre sí y que a través de millones de años de evolución se han ido especializando en diferentes tareas, en ocasiones redundantes e inclusive enfrentadas entre sí. Pasamos a ilustrar esto con un ejemplo estilizado.

Considérese la siguiente situación, que podría estar sacada de una novela de suspenso. Un personaje X se encuentra dormitando en un sillón cuando repentinamente suena el teléfono. Tras un sobresalto inicial, X se espabila, se levanta a contestar el teléfono y oye una voz anónima que le informa que a continuación le serán dictados, por una sola vez, ocho dígitos. Los

dígitos no guardan ningún orden o patrón en particular, por lo que bien podrían haber sido generados al azar. La voz hace saber que es un hecho de vida o muerte el que X memorice los ocho dígitos en el exacto orden en que serán enunciados. La primera reacción de nuestro personaje es de incredulidad, pensando ser víctima de una mala broma. Sin embargo, gradualmente va tomando forma en su conciencia el recuerdo de un hecho ocurrido muchos años atrás y que da credibilidad a la advertencia de la voz anónima. En ese instante X pasa de la incredulidad al pánico, su pulso cardíaco se acelera, su presión arterial sube y empieza a ser presa de un deseo urgente de salir huyendo. Sin embargo, X logra reprimir estos primeros impulsos y calmarse lo suficiente para entender que su prioridad inmediata es, sin lugar a dudas, memorizar tan enigmáticos números. Una mirada rápida a su alrededor le deja claro que no cuenta con instrumento alguno de escritura a la mano, de forma que toda su concentración se centra febrilmente en seguir la voz que dicta la secuencia de dígitos. Nuestro personaje se dedica entonces a repetir mentalmente la secuencia escuchada una y otra vez durante varios minutos después de que la comunicación se ha perdido. El señor X termina por aprenderse los números como su nombre mismo y puede, al fin, encontrar un lápiz y un trozo de papel donde escribir tan importante información.

Pasamos ahora a analizar la historia desde el punto de vista de los diferentes procesos neuronales que intervienen y determinan el comportamiento del señor X durante su apuro. El oído de X recibe las ondas sonoras generadas por el timbre del teléfono y sus receptores auditivos las traducen en impulsos nerviosos de suficiente intensidad para desencadenar una cascada de disparos neuronales que se dirigen, mayoritariamente, hacia el denominado tálamo auditivo, situado en la región central del cerebro. El tálamo es un núcleo de neuronas cuya principal función es servir como una especie de central de retransmisión y distribución entre las señales enviadas por los receptores sensoriales y las demás zonas del cerebro. El tálamo auditivo canaliza la información por dos vías, una rápida y otra

lenta. La rápida sirve para avisar a la amígdala, otro núcleo de neuronas cuya función básica es regular reacciones condicionadas tales como el miedo, la excitación, la ira o el placer. Determina, pues, reacciones muy instintivas de bajo nivel y puede mandar señales de activación a centros motores y endocrinos sin mediar proceso consciente alguno. Esto es lo que provoca la reacción de sobresalto que despierta a nuestro adormilado personaje. La vía lenta, en tanto, se dirige hacia el cortex auditivo, que es donde se procesa en forma la información del sonido recibido. Si el cortex auditivo determina que no hay un peligro inminente asociado al sonido percibido (como es el caso en nuestro ejemplo), procederá entonces a enviar señales “tranquilizadoras” a la amígdala, que suprimirá por ende cualquier sobre reacción que haya podido iniciar.

Hasta este punto, aparecen ya dos instancias en las que la recuperación de información guardada en memoria juega un papel central en los procesos neuronales del señor X. La primera, la que interviene cuando la amígdala evalúa cómo responder al estímulo inicial. A este nivel el cerebro hace uso del que probablemente sea el repositorio de memorias más atávico con el que contamos. Esto no es de extrañar, pues después de todo son las que determinan las reacciones de primera instancia ante circunstancias potencialmente críticas para la supervivencia y reproducción. Con todo, estas primeras reacciones pueden en ocasiones resultar contraproducentes, sobre todo en el caso del hombre moderno, que frecuentemente se enfrenta a situaciones bastante alejadas de las que enfrentó durante su evolución como especie. En contraste, es bastante más sofisticado el procesamiento de la información llevado a cabo a nivel del cortex y el tipo de memorias recordadas para ello, aunque, desde luego, a costo de un tiempo de respuesta más lento y un uso de recursos mayor.

Una vez procesada, el cortex auditivo envía la información a otras regiones del cortex cerebral, donde se irá integrando la *big picture* del evento, lo que eventualmente lleva a nuestro personaje X a “darse cuenta” de que “suena el teléfono”. Por “darse cuenta de que suena el teléfono” entendemos que, dentro de las varias cosas

que en ese momento el señor X hubiera podido traer en mente, la noción de que tiene que ir a contestar la llamada pasa a ocupar un lugar central. Entra, pues, en el ámbito de lo que se conoce como la memoria de trabajo del cortex cerebral (*working memory*), que vagamente podemos definir como aquello en lo que estamos conscientemente pensando en un momento dado. Una vez tomada la decisión de contestar, X lo hace de manera automática, al ser un acto al que está muy habituado y que apenas requiere de su atención.

Al empezar a escuchar lo que la voz dice, se da en cierta manera un proceso inverso al desencadenado inicialmente. En un principio lo que la voz afirma carece, para X, de sentido alguno. No hay, pues, reacción de miedo provocada por la amígdala, pues ésta no reconoce inicialmente ningún indicio que la ponga en alerta. La sensación de desconcierto o incredulidad se corresponde más a un estado en el que la memoria de trabajo trata de darle sentido a algo que aparentemente no lo tiene. Éste es un proceso en parte consciente pero en gran parte también inconsciente de asociación y recuperación de referentes que puedan iluminar el verdadero significado de la situación enfrentada. Finalmente logra recobrar, del pasado lejano, el recuerdo de algo que esclarece a lo que se refiere la voz al afirmar que la memorización de los dígitos es de vida o muerte. Entonces el cortex empieza a enviar señales de alarma que, ahora sí, son interpretadas por la amígdala como señal inequívoca de la necesidad de soltar los sistemas de emergencia. Pero el señor debe tener cuidado, pues reacciones que quizás eran útiles para nuestros antepasados hace un millón de años ante, digamos, el ataque de un león, pueden no serlo tanto ante una situación como la descrita arriba.

Afortunadamente para X, de nuevo su cortex vuelve a tomar las riendas de la situación, reprimiendo la reacción inicial de pánico, y enfocando todas sus energías en lograr salir airoso de la situación, que en esta historia significa aprenderse los números. Esto lo logra, a falta de papel y lápiz, aplicando la técnica de memorización más antigua y pedestre: por simple repetición incesante. ¿Simple, dijimos? Difícil-

mente. En realidad los mecanismos que subyacen a la consolidación de la memoria son bastante complejos y apenas empiezan a entenderse cabalmente. Para poder dar una idea de esto se requiere pasar al terreno menos anecdótico de las escalas microscópicas.

Las neuronas son, quizá, las células más especializadas del organismo, lo que en particular se refleja en su forma. Como toda célula, consta de un núcleo inmerso en un medio acuoso llamado protoplasma contenido por una membrana de proteínas. Sin embargo, en las neuronas dicha membrana presenta prolongaciones alargadas que les permiten conectarse entre sí o con otras partes del organismo. Dichas prolongaciones vienen en dos variantes, axones y dendritas, cuya diferenciación funcional es fundamental para entender cómo interaccionan entre sí las neuronas. Mientras que los axones son los encargados de transmitir impulsos nerviosos desde la neurona hacia otras neuronas o tejidos, las dendritas por el contrario actúan como receptores de dichos impulsos. En tanto que normalmente sólo hay un axón por neurona, el número de dendritas y sus ramificaciones puede variar mucho. La transmisión de impulsos desde la neurona es función exclusiva del axón y se realizan a través de sus terminales sinápticas. En contraste, si bien la recepción de impulsos tiende a concentrarse en las terminales dendríticas, en principio prácticamente cualquier parte de la membrana neuronal puede actuar como receptor, incluyendo el cuerpo mismo del axón. Esto da una idea de la enorme flexibilidad topológica que potencialmente tienen las conexiones neuronales.

Los impulsos nerviosos se transmiten vía el denominado potencial de acción, que involucra la propagación, a lo largo de la membrana neuronal, de una onda de densidad de iones cargados eléctricamente. Esta propagación se sustenta en un mecanismo sincronizado de aperturas y cierres

sucesivos de compuertas iónicas selectivas. A lo largo del axón intervienen principalmente iones de potasio ($K+1$) y sodio ($Na+1$), pero en la zona sináptica prevalecen iones de calcio ($Ca+2$). Como se discutirá más adelante, estos mismo iones $Ca+2$ juegan un papel central en los mecanismos de potenciación a largo plazo de la memoria. Los iones $Ca+2$ son básicamente átomos de calcio que han perdido sus dos electrones exteriores, a los que resulta energéticamente más favorable perderse en el medio protoplásmico que rodea al ion a quedarse en sus inmediaciones.¹ Al perder dos electrones, el ion de calcio queda por ende cargado positivamente, de ahí la notación “+2” en el símbolo “ $Ca+2$ ”. Esta carga hace que los campos y potenciales eléctricos dentro y fuera de las neuronas dependan críticamente de la concentración local de iones de calcio y, desde luego, de la concentración de cualquier otro tipo de iones que pudiese haber. Esto a su vez afecta de forma importante las propiedades electroquímicas de la fauna de moléculas que se encuentra en las inmediaciones, favoreciendo o inhibiendo así unas reacciones u otras.

Volvamos al potencial de acción. Como

¹ Los científicos hablan de que cierto proceso es “energéticamente más favorable” cuando éste lleva a un sistema a formar configuraciones de menor energía. Naturalmente, como la energía total se conserva, para acceder al estado de menor energía el sistema debe contar con un mecanismo para deshacerse del exceso, es decir, de la diferencia entre su energía antes y después de acceder a la nueva configuración. El ejemplo más sencillo es el de un objeto que cae. Cuando se suelta el objeto desde cierta altura, en cierta forma lo que se hace es permitirle acceder libremente a estados de energía gravitatorios menores, lo que logra, desde luego, cayendo. La diferencia entre la energía potencial inicial y la final se transforma inicialmente en energía de movimiento, que a su vez va progresivamente perdiéndose en forma de energía térmica por efectos de la fricción. Todo esto viene a cuento porque los complejos procesos bioquímicos que subyacen al funcionamiento de las células dependen, en última instancia, de la incesante danza que llevan a cabo átomos y moléculas con la finalidad de acceder a aquellas configuraciones de mínima energía.

ya se mencionó, éste se propaga como un flujo y reflujo de iones de sodio, potasio y/o calcio que, vía variaciones en su concentración, inducen cambios en las propiedades de la membrana celular, la que va selectivamente abriendo o cerrando compuertas a diversos componentes químicos.² El impulso se propaga hasta arribar al extremo terminal del axón, a la llamada región pre-sináptica. En esta zona el aumento local en la concentración de iones provoca la difusión a través de la membrana celular de una clase de moléculas denominadas, por razones que deben resultar obvias, neurotransmisores. De éstos, el más común es un aminoácido conocido como glutamato, aunque probablemente son de fama más extendida por su rol en cierto desórdenes clínicos neurotransmisores como la serotonina o la dopamina. Cuando la región pre-sináptica no está activada, el glutamato se encuentra en el interior de pequeñas burbujas o cápsulas deambulando en las cercanías de la membrana celular. Al arribar un impulso con el consiguiente baño de iones de calcio, las cápsulas de glutamato se pegan a la membrana, se abren y arrojan su contenido a la región intersináptica. El glutamato entonces se difunde y arriba a la superficie de la terminal post sináptica, donde activa selectivamente receptores que controlan otro sistema de compuertas iónicas. Según la intensidad y naturaleza del impulso nervioso original, la activación de los receptores puede bien desencadenar a su vez la propagación de un potencial de acción en la neurona receptora; puede no tener ningún efecto en absoluto; o bien puede inclusive inhibir la propagación de un impulso iniciado por otra terminal sináptica. Ade-

² Este proceso es energéticamente muy costoso. Continuamente se disipa energía que se tiene que reponer si el impulso va a propagarse en absoluto. Por ello el cerebro es, por mucho, el consumidor de energía más voraz del cuerpo humano: alrededor del 20% de la energía se va en alimentar a un órgano cuyo peso representa apenas entre el 1% y 2% del total.

En realidad los mecanismos que subyacen a la consolidación de la memoria son bastante complejos y apenas empiezan a entenderse cabalmente.



Mark Rothko, *Subway*, 1937

más, todo esto puede estar condicionado a lo que ocurra en otras sinapsis de la neurona o a la presencia de otros neurotransmisores y receptores. Como se puede apreciar, los mecanismos involucrados son de una complejidad extraordinaria, pero es precisamente esto lo que proporciona la gran plasticidad de los circuitos neuronales. Esta plasticidad es central para entender los mecanismos mediante los cuales se forman las memorias de corto, mediano y largo plazo en los circuitos neuronales.

Cuando se dispara una avalancha de impulsos nerviosos a lo largo de un conjunto de circuitos neuronales, queda en éstos una traza o huella electroquímica que modifica la respuesta de las neuronas afectadas ante una excitación posterior. Por ejemplo, después del paso del impulso el umbral de excitación de las sinapsis involucradas pue-

de bajar significativamente si deja tras de sí una concentración residual de neurotransmisores en la brecha sináptica, o si se limpia la zona de moléculas que bloquean el acceso a los receptores post sinápticos. Este umbral es la mínima intensidad del potencial de acción presináptico necesario para generar un potencial de acción post sináptico. Otro efecto importante es que conexiones sinápticas que se disparan simultáneamente tienden a reforzarse mutuamente, de forma que si posteriormente una de ellas es excitada, la otra lo hace también aunque reciba un impulso muy débil. Asimismo, se pueden reforzar efectos inhibitorios o represores de un grupo de neuronas por otros.

Estos mecanismos por sí mismos darían cuenta de la formación de memorias de corto plazo, en particular la utilizada por

la memoria de trabajo para la manipulación de información que se usa brevemente, como por ejemplo cuando realizamos una suma mental de varios dígitos y vamos “guardando” las sumas parciales para después olvidarlas. Por lo general, los efectos del paso de un impulso nervioso aislado son transitorios, disipándose en cuestión de segundos si el patrón de impulsos original no se vuelve a repetir, o de minutos si se repite sólo unas cuantas veces.

Si el mismo patrón de impulsos nerviosos se trasmite una y otra vez por el mismo circuito neuronal, se empieza a producir un fenómeno conocido como LTP (*Long Term Potentiation*). Existe fuerte evidencia de que el LTP es el mecanismo molecular que se encuentra detrás de la formación de las memorias de largo plazo. A diferencia de los efectos transitorios des-



Mark Rothko, *Untitled*, ca. 1941

critos arriba, en el LTP se llevan a cabo cambios estructurales en las neuronas que pueden perdurar por días, meses o años aun cuando no vuelvan a ser inducidos. Estos cambios estructurales son producidos por proteínas específicas que afectan la región post sináptica para fijar el efecto del patrón de impulsos, por ejemplo facilitando el acceso de los neurotransmisores a sus respectivos receptores sinápticos. La forma detallada en que esto se produce se conoce cada vez mejor gracias a notables avances en las técnicas de la biología molecular, tales como las involucradas en la manipulación del genoma de los organismos. De hecho, se empieza ya a hablar de la posibilidad de que en un futuro no muy lejano se puedan fabricar medicamentos para mejorar la memoria o para suprimir memorias no deseadas. Aquí nos limitaremos a dar un breve bosquejo de los procesos involucrados.

De nuevo, en este proceso los iones de

calcio juegan un papel importante. Recordamos que dichos iones desencadenan la secreción de neurotransmisores en la región presináptica, los que a su vez actúan sobre receptores que abren compuertas de calcio en la zona post sináptica. Entre más potente sea la señal recibida en cada sinapsis de la neurona, o más sinapsis se activen simultáneamente, mayor será el influjo de calcio que reciba la neurona post sináptica. Si además el impulso se recibe repetidamente, la neurona empieza a disparar impulsos por ella misma y a abrir aún más compuertas de calcio. Esto provoca un aumento significativo en la concentración de iones Ca^{+2} que tiene el efecto de activar ciertas enzimas especializadas. Las enzimas provocan que un grupo de proteínas, conocidas bajo el acrónimo de CREB, activen a su vez a un grupo de genes dentro del núcleo de DNA de la neurona. Estos genes contienen información que permite a la célula

sintetizar proteínas que se difunden hasta las regiones sinápticas y llevan a cabo los cambios estructurales requeridos. El proceso es de tal exquisitez, que las proteínas que refuerzan las sinapsis saben discriminar entre las sinapsis que se mantuvieron pasivas durante el paso del impulso de aquellas que se activaron, reforzando sólo a estas últimas.

El resultado final de todo esto es que, con suficientes repeticiones del mismo patrón de impulsos neuronales, éste queda grabado en la forma de un árbol de conexiones sinápticas reforzadas que pueden ser reactivadas colectivamente con tal de que se exciten unas cuantas de ellas, recobrando con ello el patrón de impulsos original. De esta forma el cerebro puede ir construyendo redes y subredes jerárquicas que permiten asociar y combinar información muy diversa, y, sobre todo, acceder a ella cuando así se requiere. ■