



MÓDULO 5.

**Deterioro cognitivo,  
aprendizaje y memoria**

**Aprendizaje y  
memoria**

**Ephedra  
Formación**

**María Cosp y Raquel García**



# Contenido

Aprendizaje y Memoria .....	4
Tipos de memoria.....	4
¿Qué estructuras participan en la formación y almacenamiento de memoria? .....	6
Mecanismos celulares de la memoria .....	7
¿Cómo pasamos de memoria a corto plazo a largo plazo? .....	17
Mecanismos de la memoria implícita: hipocampo.....	19
Neuromodulación de los recuerdos .....	23
Lección dormida, lección aprendida.....	24
¿Cómo olvidamos? .....	25
Alteraciones del aprendizaje y la memoria.....	27
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad .....	27
Dislexia y Discalculia .....	30
Menos es más: inhibición neuronal.....	34
Bibliografía.....	36



# Aprendizaje y Memoria

El aprendizaje es la adquisición de nueva información o conocimientos. La memoria es la retención de la información aprendida.

En la formación de la memoria podemos distinguir 3 etapas:

1. **Codificación:** procesamiento (consciente o inconsciente de la información) con la finalidad de que esta pueda ser almacenada posteriormente. Es la transformación de los estímulos sensoriales en diferentes códigos de almacenaje. Es más eficaz si se basa en más de una modalidad sensorial (vemos un pastel en el escaparate de una pastelería vs hemos oído el pastel, lo hemos comido... es decir, lo hemos podido sentir desde diferentes modalidades sensoriales).
2. **Consolidación:** se crea y mantiene un registro temporal o permanente de la información. El material almacenado tiene una organización muy alta, lo que permite una gran capacidad de almacenamiento de la información.
3. **Recuperación:** es el acceso a la información almacenada, nos permite hacer una representación consciente de esta información o la ejecución de un determinado comportamiento.

La información almacenada también puede sufrir otros procesos:

**Reconsolidación:** cambio en la información almacenada por la presentación de un nuevo estímulo.

**Extinción:** olvido de la información almacenada

## Tipos de memoria

Las memorias pueden clasificarse en:

**Memoria sensorial:** retención de información obtenida a través de los sentidos (visual, auditiva y táctil) mediante períodos de tiempo muy cortos (segundos).

**Memoria inmediata o a corto plazo:** consiste en la capacidad de almacenar y recordar hechos recientes. Retiene una cantidad limitada de información durante

un periodo corto de tiempo (ej: saludas a Juan y al cabo de unos segundos no lo vuelves saludar porque recuerdas que ya lo has saludado). (Segundos)

**Memoria de trabajo u operativa:** Es una forma de memoria a corto plazo con la característica que es un proceso activo, requiere de atención. No hace referencia únicamente al mero almacenamiento de la información si no que nos permite mantener temporalmente una determinada información (que acabamos de registrar) y manipularla a fin de utilizarla en nuestro aprendizaje o en la tarea que estamos desarrollando (ej: cuando intentamos recordar el CN de un medicamento antes de introducirlo en el ordenador o cuando nos explican las reglas de un nuevo juego de cartas). (Segundos-minutos)

**Memoria a largo plazo:** la información está disponible incluso de forma permanente en nuestro cerebro. Dentro de la memoria a largo plazo distinguimos:

- ▶ La **memoria explícita o declarativa**, habitualmente llamada "memoria" en el lenguaje cotidiano, es una memoria consciente y que hace referencia a la memoria de los hechos y acontecimientos vividos (memoria episódica o autobiográfica) y a la memoria de los conceptos y conocimientos adquiridos (memoria semántica). Podemos acceder con nuestro lenguaje y así describir el contenido de esta memoria, es decir, se puede explicar y se puede contar. Ej: *a los 5 años fui a nadar con mi perro a la playa.*
- ▶ La **memoria implícita o no declarativa**, se recuerda de manera inconsciente y que aparece normalmente con el entrenamiento de las capacidades reflejas motoras o perceptivas. Ej: tocar la guitarra, atarse los zapatos, como se usa el móvil...

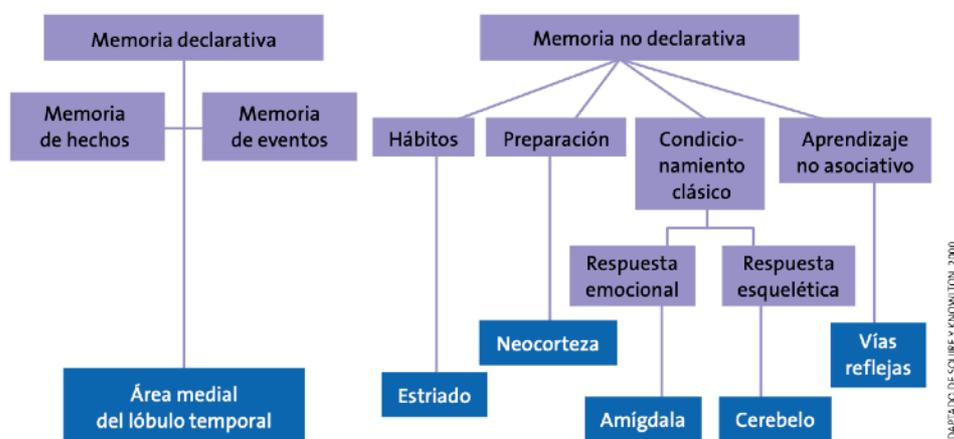


Figura 1: Diferentes tipos de memoria y principales estructuras cerebrales encargadas de su formación

## ¿Qué estructuras participan en la formación y almacenamiento de memoria?

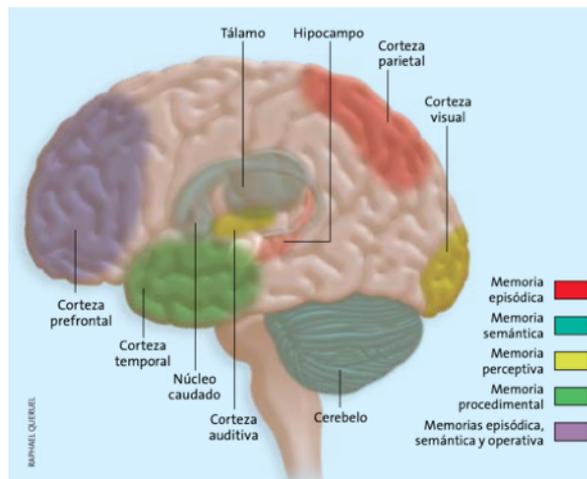


Figura 2: Diferentes estructuras cerebrales encargadas de la formación y almacenamiento de la memoria

**Hipocampo:** es la estructura cerebral más directamente relacionada con los procesos de aprendizaje y memoria declarativa. Posibilita el paso de memoria a corto plazo a memoria a largo plazo: la información sensorial se procesa en la corteza cerebral y pasa al hipocampo, donde éste juega un papel muy importante en la consolidación.

**Corteza cerebral:** La neocorteza es la parte más grande de la corteza cerebral, y está involucrada en funciones superiores como la percepción sensorial, la generación de comandos motores, el razonamiento espacial y el lenguaje. Una vez los recuerdos se almacenan, éstos dejan de ser dependientes del hipocampo ya que los recuerdos se almacenarán en las zonas de asociación que procesaron inicialmente la información sensorial.

Aparentemente esta transferencia del hipocampo a la neocorteza ocurre mientras dormimos.

- **Corteza prefrontal:** neocorteza que se encuentra en la parte frontal del cerebro. Este área participa en muchas funciones cognitivas complejas. Los estudios de neuroimagen en humanos muestran que cuando las

personas realizan tareas que requieren retención de información en su memoria a corto plazo (memoria de trabajo), como un número telefónico, por ejemplo, la corteza prefrontal se activa. También parece haber una separación funcional entre los lados izquierdo y derecho de esta área: el izquierdo está más involucrado en la memoria de trabajo verbal, mientras que el derecho está más activo en la memoria de trabajo espacial, como recordar dónde ocurrió una señal luminosa.

**Amígdala:** potencia el aprendizaje declarativo y de situaciones que presentan una carga emocional. Esto es particularmente importante porque los recuerdos emocionales fuertes (por ejemplo, aquellos asociados con la alegría, el amor, la vergüenza, o el dolor) son difíciles de olvidar.

**Cerebelo y ganglios basales:** diferentes formas de memoria implícita se adquieren a través de diferentes maneras de aprender y afectan a diferentes regiones encefálicas, sin embargo se almacenan principalmente en ganglios basales (caudado y putamen) y cerebelo.

## Mecanismos celulares de la memoria

En un primer proceso, en la adquisición de la **memoria a corto plazo (aprendizaje)** se producen modificaciones temporales que potencian la transmisión sináptica preexistente entre las neuronas debido a la entrada de información sensorial.

En un segundo proceso, en la **consolidación de la memoria**, se produce el fortalecimiento persistente de las conexiones sinápticas mediante la expresión de genes y síntesis de proteínas y del desarrollo de nuevas conexiones sinápticas. Así las experiencias que se mantenían como modificaciones temporales de las neuronas se seleccionan para el almacenamiento permanente en la **memoria a largo plazo**.

Para entender algunos de los mecanismos moleculares implicados en la memoria nos vamos a centrar primero en la **memoria no declarativa**, concretamente en la memoria asociativa y la no asociativa. En la **memoria no asociativa**, el sujeto aprende sobre las propiedades de un único estímulo tras la exposición sucesiva de éste. En la vida cotidiana son frecuentes dos formas de aprendizaje no asociativo, la habituación y la sensibilización. La **memoria asociativa** es una forma más compleja de aprendizaje donde se establece una asociación entre dos estímulos (condicionamiento clásico).

## Aprendizaje no asociativo

### Habitación

Es una disminución de la respuesta a un **estímulo benigno** cuando este estímulo se presenta repetidas veces. Así, un animal responde primero a un estímulo nuevo prestándole atención con una serie de respuestas de orientación. Si el estímulo no es beneficioso ni perjudicial, el animal aprende, después de la exposición repetida, a ignorarlo. Por ejemplo, la mayoría de las personas se sobresaltan cuando escuchan por primera vez el sonido de un petardo en Fallas, pero a medida que la celebración se desarrolla se acostumbran al ruido.

La habituación fue investigada por primera vez por Ivan Pavlov y Charles Sherrington. Al estudiar la postura y la locomoción, Charles Sherrington observó una disminución de la intensidad de ciertos reflejos, como la retirada de una extremidad, en respuesta a la estimulación repetida.

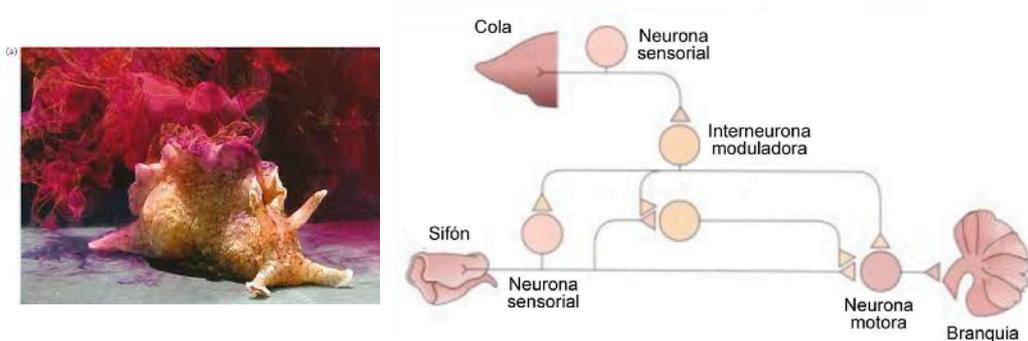


Figura 3: Caracol marino *Aplysia Californica* y su circuito neuronal que inerva las estructuras sensitivas de la cola y el sifón y la estructuras motoras de la branquia, permitiendo los reflejos de flexión tras los estímulos sensoriales

Como la organización de las interneuronas de la médula espinal de los vertebrados es bastante compleja, era necesario un sistema más simple que permitiera estudiar los mecanismos celulares de la habituación en los reflejos de flexión.

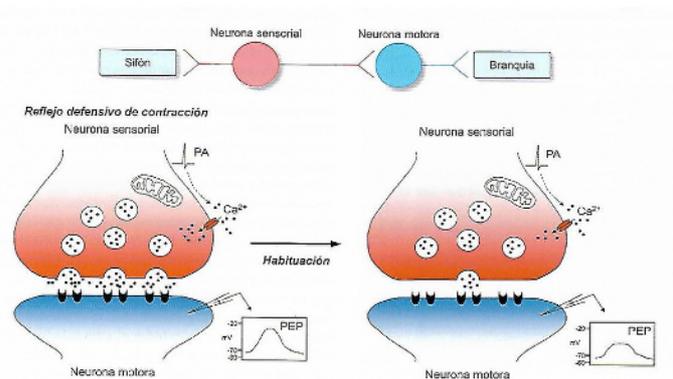
Para progresar en este empeño Eric Kandel utilizó el caracol marino ***Aplysia californica***, que posee un sistema nervioso simple de unas 20 000 neuronas centrales. La *Aplysia* contiene un órgano respiratorio (branquia) y un sifón (tubo carnoso derivado del manto empleado para expulsar el exceso de agua marina), una breve estimulación táctil del sifón o la cola provoca la retracción refleja de la branquia. Estas estructuras se hayan conectadas por un circuito de neuronas: las

neuronas sensoriales que se activan con la estimulación del sifón o la cola; las interneuronas que hacen de estación de paso y que conducen la información sensitiva hasta las motoneuronas, que son las controlan el movimiento de la branquia. Estos reflejos de retracción son similares a los que se emplean en el reflejo de retirada de una extremidad.

En respuesta a un estímulo táctil novedoso para el sifón, las neuronas sensitivas que inervan el sifón se activan y generan potenciales sinápticos excitadores en interneuronas y células motoras. Los potenciales sinápticos de las neuronas sensitivas y de las interneuronas se suman tanto temporal como espacialmente lo que provoca la descarga repetida de las células motoras, produciendo la retracción refleja de la branquia.

Si el estímulo se repite, los potenciales excitadores producidos por las neuronas sensitivas tanto en las interneuronas como en las células motoras, se tornan progresivamente más pequeños. Con la estimulación repetida las interneuronas excitadoras generan también potenciales sinápticos más débiles en las neuronas motoras, con el resultado neto de que la neurona motora se activa mucho menos enérgicamente y, por lo tanto, la respuesta refleja disminuye.

Este fenómeno de habituación en la respuesta contráctil se debe a una depresión de la actividad presináptica: con la estimulación repetida se produce una menor entrada de  $Ca^{2+}$  en los terminales presinápticos de las neuronas sensoriales y esto produce una **disminución del número de vesículas del neurotransmisor glutamato liberadas en las terminales de dichas neuronas.**



**Figura 4:** A) La excitación de la neurona sensorial del sifón produce la entrada de calcio en su terminal sináptica y la liberación del neurotransmisor glutamato (GLU) en el espacio sináptico. El GLU se unirá a la motoneurona postsináptica activando el reflejo motor de retracción. B) Con la estimulación repetida de un estímulo inocuo, entra menos calcio en la terminal y con ello se libera menos GLU y la respuesta motora se reduce.

## Sensibilización

La sensibilización es la forma más simple de aprendizaje y consiste en la respuesta potenciada a una amplia variedad de estímulos después de la presentación de un **estímulo intenso, que provoca miedo o es nocivo**. Por ejemplo, vas andando por un callejón oscuro y oyes un ruido extraño que te sobresalta, pero finalmente descubres que es un gato. Pero al salir del callejón una persona te toca el hombro para preguntarte la hora, en este caso el sobresalto estará muy por encima de lo normal, ya que el miedo que has pasado en el callejón por el ruido del gato te ha sensibilizado.

Un estímulo de sensibilización puede anular los efectos de la habituación, en un proceso conocido como deshabitación. Por ejemplo, después de que la respuesta de sobresalto ante un ruido haya disminuido por la habituación, se puede recuperar la intensidad de la respuesta al ruido dando un fuerte pellizco.

Cuando se aplica un estímulo nocivo en la **cola** de *Aplysia* y posteriormente se estimula el sifón (con un estímulo inocuo) se produce una mayor liberación de glutamato por la neurona sensorial del **sifón** sobre la motoneurona que controla la musculatura de la branquia. Este fenómeno es producido por la activación de neuronas moduladoras serotoninérgicas que están conectadas con las neuronas sensoriales de la cola. Se trata de un mecanismo de facilitación heterosináptico: el aumento en la respuesta de excitación de una vía depende de la estimulación de una vía diferente.

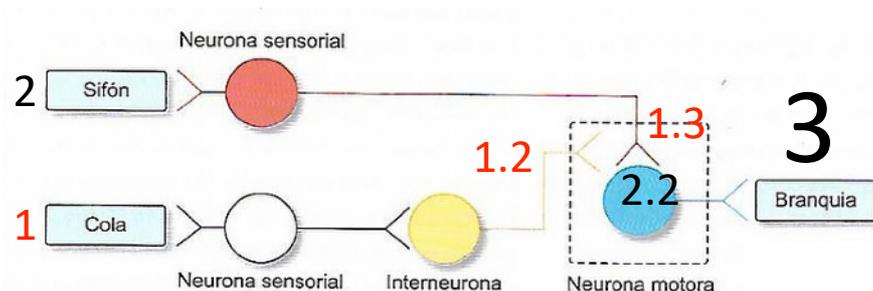


Figura 5: 1) Una fuerte sacudida en la cola activa las neuronas sensoriales de la cola, 1.2) Las neuronas sensoriales de la cola activan interneuronas facilitadoras que establecen sinápsis con las neuronas sensoriales del sifón. 1.3) La descarga de potenciales de acción por las interneuronas produce cambios en el terminal de la neurona del sifón que permiten una mayor entrada de calcio y la facilitación de la liberación de GLU. 2) Se estimula el sifón con un estímulo inocuo 2.2) El aumento de calcio en la neurona sensorial del sifón hace que se libere más neurotransmisor en respuesta a cada potencial de acción. 3) Esto produce un aumento de los potenciales de acción que se generan en las neuronas motoras y aumenta la fuerza de retracción de la branquia con cada contacto con el sifón.

Así cuando se produce la estimulación aversiva de la cola, se activa un grupo de neuronas sensoriales que conectan con neuronas serotoninérgicas. Éstas se encuentran formando sinápsis axoaxónicas con las neuronas sensoriales del sifón, de forma que tras su estimulación liberarán **5-HT** que se unirá a los receptores acoplados a proteínas G de la neurona sensorial del sifón. La unión de la 5-HT con sus receptores produce la activación de la adenilcilcasa y/o fosfolipasa C (PLC) dando lugar al aumento de la concentración de **AMPc** o **diacilglicerol (DAG)**, respectivamente. El AMPc activará a la proteincinasa A (**PKA**) y el DAG a la proteincinasa C (**PKC**). Estas cinasas actuarán **fosforiando** diferentes sustratos (ver figura 6) produciendo:

- El bloqueo de los canales de  $K^+$ , lo que prolonga el potencial de acción y aumenta la entrada de  $Ca^{2+}$  (1).
- Movilización de las vesículas de neurotransmisor a la zona de liberación, facilitando su exocitosis (2 y 2a).
- Apertura de los canales de  $Ca^{2+}$  tipo L, lo que facilitan la entrada de  $Ca^{2+}$  (3 y 3a)

Todos estos procesos hacen que aumente la liberación de glutamato por la neurona sensorial del sifón cuando ésta sea estimulada. El glutamato se unirá a sus receptores AMPA en la motoneurona postináptica permitiendo la apertura de su canal y la entrada de iones  $Na^+$  y  $K^+$ .

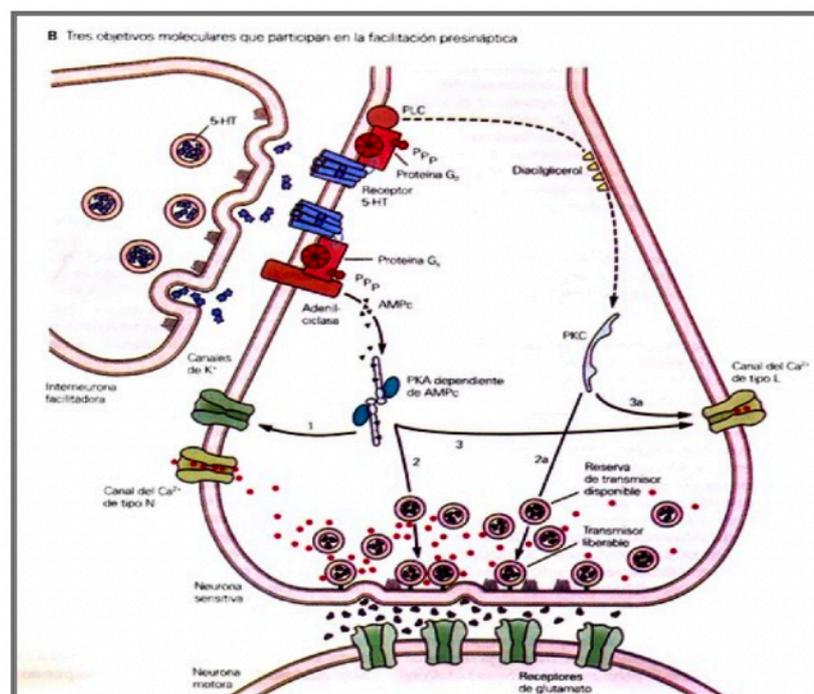


Figura 6: Mecanismos de facilitación de la liberación de GLU en la neurona sensorial del sifón producidos por la estimulación serotoninérgica de la interneurona facilitadora tras la aplicación de un estímulo nocivo en la cola.

Estas formas de aprendizaje son meros mecanismos de **adaptación**, ya que permiten dirigir la conducta de modo eficaz, reduciendo las reacciones ante aquellos estímulos que no son relevantes o aumentando la responsividad ante estímulos potencialmente peligrosos. Ambos mecanismos han sido estudiados desde la perspectiva de la ingesta de **drogas o sustancias psicoactivas**. La ingesta de sustancias puede conducir a tolerancia o habituación, en la que hay una reducción en la respuesta del organismo frente a dicha sustancia y se precisa consumos progresivamente mayores para alcanzar los efectos reforzantes. Pero también puede aparecer el fenómeno de sensibilización con el que aumentan las propiedades reforzantes, motivacionales e incentivas de la droga provocando un aumento en el "valor" de su consumo. La tolerancia y la sensibilización se han asociado al consumo de sustancias estimulantes como la cocaína o las anfetaminas, aunque también pueden producirlas los opiáceos como la heroína e incluso el alcohol. Ambos mecanismos dependen del patrón de consumo de la sustancia y por lo general se producen tras un consumo repetido e intermitente, que es el tipo de patrón de consumo habitual en los seres humanos.

### Aprendizaje asociativo

El **condicionamiento** tiene como resultado una sensibilización, pero es una forma más compleja de aprendizaje ya que el organismo aprende a asociar un tipo de estímulo con otro (clásico), además de más potente.

En el condicionamiento clásico inicialmente distinguimos dos tipos de estímulos: un estímulo incondicionado (EI) que es capaz de desencadenar una respuesta determinada (RI, respuesta incondicionada) y un estímulo neutro (EN), que no genera ninguna respuesta específica. Cuando se presentan de forma repetida y conjunta ambos tipos de estímulos se produce una asociación entre ellos de forma que el estímulo neutro (que en un principio no era capaz de generar respuesta) puede producir la misma respuesta que genera el EI. Así el EN pasa a ser un estímulo condicionado (EC) y la respuesta incondicionada en una respuesta condicionada (RC). Veamos esto mejor con un ejemplo de experimento para entenderlo mejor:

Ivan Pavlov, fisiólogo ruso y Premio Nobel, es la figura más importante en el estudio del condicionamiento clásico. En sus experimentos con perros demostró que estos eran capaces de asociar el sonido de una campanilla con la presentación de comida, tras la presentación conjunta (ya fuera simultánea o secuencial) de ambos en numerosas ocasiones. La salivación del perro ante la mera presencia de la comida sería una respuesta incondicionada. Tras el condicionamiento, al oír la

campanilla, sin necesidad de que la comida estuviera presente, el perro salivaba (producía la respuesta condicionada).

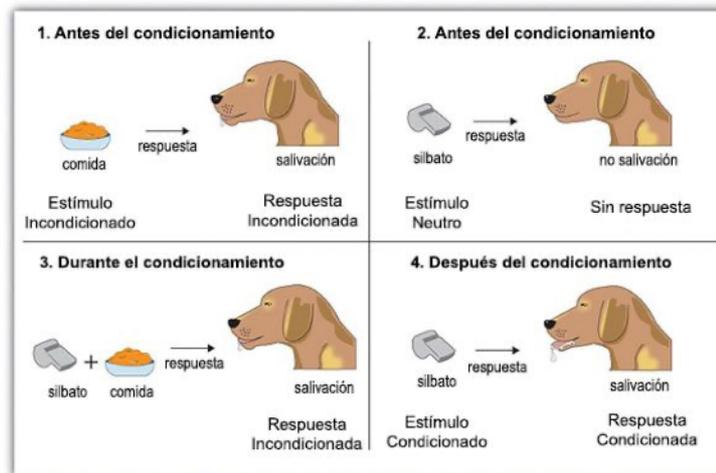
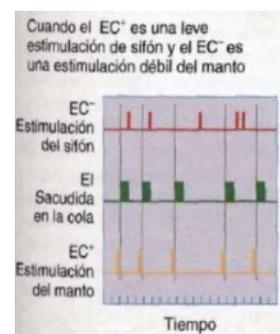


Figura 7: Experimento de condicionamiento clásico de Pavlov. El estímulo incondicionado (comida) genera una respuesta incondicionada (salivación). El silbato es el estímulo neutro que no genera ningún tipo de respuesta. Después del condicionamiento, el silbato pasa a ser un estímulo condicionado y su respuesta una respuesta condicionada.

El reflejo de retracción de *Aplysia* puede desencadenarse estimulando al sifón o estimulando una estructura vecina llamada manto. Estas dos estructuras están inervadas por dos poblaciones de neuronas sensitivas independientes. Kandel también estudió el condicionamiento en *Aplysia* demostrando los mecanismos celulares que permitían que estas dos vías sensitivas independientes se asociaran. En el experimento había:

- Dos estímulos que acababan siendo condicionados (EC): el contacto leve con el manto y el contacto leve con el sifón.
- El estímulo intenso en la cola (EI)
- Uno de los estímulos condicionados (EC+) siempre se emparejaba temporalmente con el EI, mientras que el otro no se emparejaba (EC-).



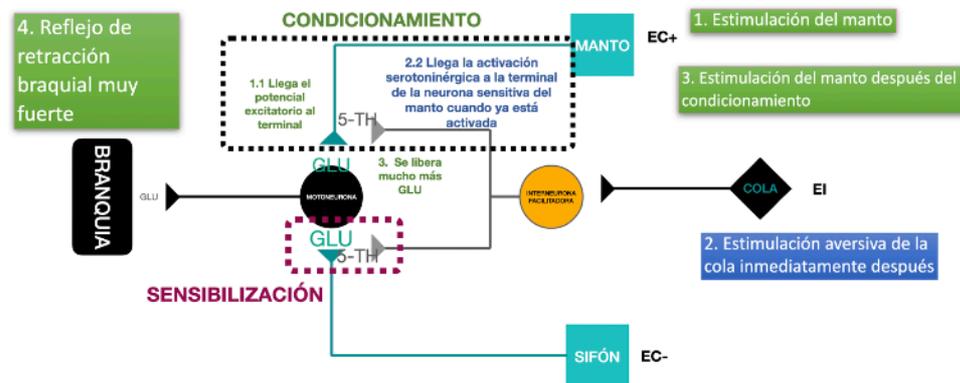


Figura 8: Circuito neuronal del condicionamiento clásico en Aplysia

Si se empareja un leve contacto con manto (EC+) con un golpe fuerte en la cola (EI) cada pocos minutos durante varios ensayos, el propio contacto ligero del manto comienza a provocar una respuesta energética de retracción en la branquia parecida a la que provoca el golpe fuerte sobre la cola.

El estímulo no condicionado en la cola activa interneuronas facilitadoras que establecen conexiones axo-axónicas con las terminales presinápticas de las neuronas sensitivas portadoras de la información procedente del sifón y del manto. Si el estímulo no condicionado (cola) y el estímulo condicionado (al sifón o al manto) se aplican cronológicamente de forma que el estímulo condicionado precede inmediatamente al estímulo no condicionado, entonces las interneuronas reguladoras puestas en marcha por el estímulo condicionado activarán las neuronas sensitivas justo después de que el estímulo condicionado haya activado las neuronas sensitivas. Esta activación secuencial de las neuronas sensitivas durante un intervalo crítico por el EC+ y por el EI induce una mayor facilitación presináptica que cuando los dos estímulos no están emparejados apropiadamente.

A diferencia de la sensibilización (donde primero se estimulaba la cola y se liberaba 5-HT que aumentaba la respuesta del sifón), el condicionamiento depende de la relación temporal que existe entre la activación sensorial producida por el EC+ y la activación de la interneurona producida por la sacudida (EI). De forma que el condicionamiento se produce cuando el EC+ precede al EI 0,5 s (no se produce cuando el EC+ se presenta después del EI). Esta característica privativa del condicionamiento clásico se denomina **dependencia de actividad**.

La estimulación de la vía del estímulo condicionado (leve contacto con el manto) provoca la entrada de calcio dentro de la neurona presináptica sensitiva con cada potencial de acción. El calcio se unirá a la calmodulina y el complejo Ca-calmodulina activarán a la **adenilato ciclasa**. Pero esta adenilato cilcasa se va a volver a activar por la liberación de 5HT por la interneurona de la cola cuando se aplique el estímulo incondicionado, por lo que se produce una potenciación de la respuesta. Por tanto, el mecanismo celular presináptico del condicionamiento clásico del reflejo de retracción de *Aplysia* es, en parte, una elaboración del mecanismo de sensibilización de esta vía. Esto se debe porque la adenilciclasa actúa como **detector de coincidencia**. Es decir, responde tanto al estímulo condicionado (unión Ca-calmodulina activada por la entrada de Ca después de los potenciales de acción) como al estímulo no condicionado (activación a través de la unión de 5-HT a su receptor acoplado a proteína  $G_{\alpha s}$ ). Conduciendo a una potenciación de la respuesta de la neurona presináptica con una mayor liberación de su neurotransmisor.

Pero además, en el condicionamiento también se producen cambios celulares en la neurona postsináptica que permiten el aumento de su respuesta:

En la vía del reflejo de retracción de *Aplysia* la célula motora postsináptica tiene dos tipos de receptores de glutamato: los receptores de tipo no NMDA (AMPA) y los receptores NMDA (NMDA-R). A diferencia de los receptores AMPA que abren su canal tras la unión con glutamato dejando pasar iones  $Na^+$  y  $K^+$ , los NMDA-R tienen su canal cerrado por iones  $Mg^{2+}$  incluso en presencia del neurotransmisor.

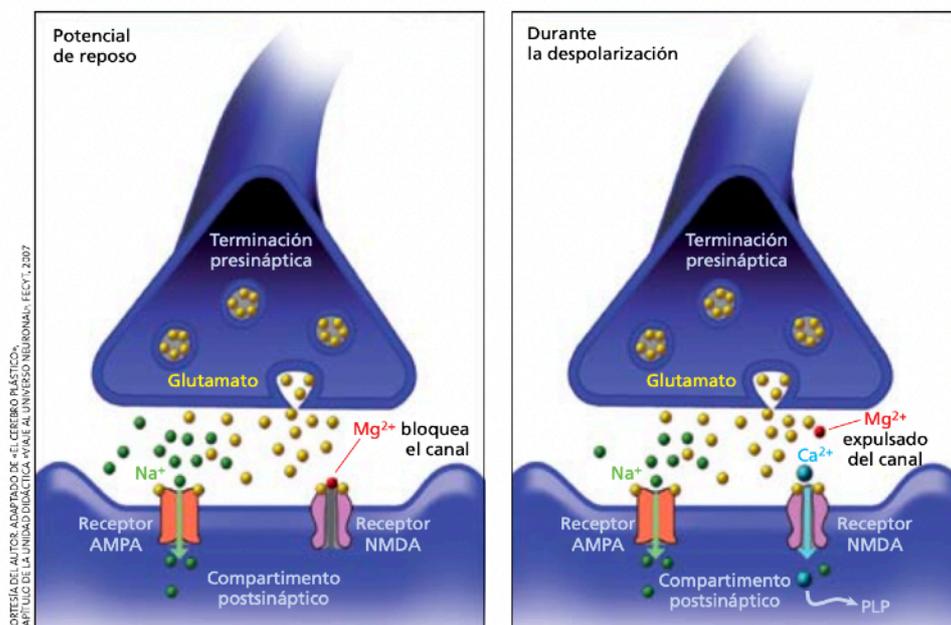


Figura 9: Activación de la neurona postsináptica por GLU tras su unión a receptores NMDA y AMPA

Así, en condiciones normales y durante la habituación y la sensibilización, sólo se activa el receptor AMPA porque el NMDA está bloqueado por  $Mg^{2+}$ .

Sin embargo, cuando la neurona se encuentra despolarizada y simultáneamente sus receptores son activados por glutamato (tras una estimulación repetida), los iones  $Mg^{2+}$  son expulsados del poro y dejan paso libre para una mayor entrada de iones y no sólo de  $Na^+$  y  $K^+$ , si no que también de  $Ca^{+2}$ . Se piensa que la entrada de  $Ca^{+2}$  activa vías de transmisión de señales en la célula motora que originan un mensajero retrógrado captado por las terminales presinápticas de la célula sensitiva, donde actúan facilitando aún más la liberación del transmisor.

Entonces para que se produzca la activación de los NMDA-R en la **neurona postsináptica** tienen que darse dos eventos:

- 1) Activación de la neurona presináptica que liberará glutamato que se unirá a sus receptores.
- 2) Activación suficiente de la neurona postsináptica para que la despolarización libere el  $Mg^{2+}$  del canal (activación de la neurona cuando ya está despolarizada, normalmente por la activación previa de los receptores AMPA).

Y para que tenga lugar el gran aumento de liberación de transmisor que ocurre con el condicionamiento clásico, es necesario que converjan en la **neurona sensitiva** 3 señales:

- 1) Activación de la adenilciclasa por la entrada de calcio, que representa el estímulo condicionado (estimulación manto).
- 2) Activación de los receptores serotoninérgicos acoplados a la adenilciclasa, que representa el estímulo no condicionado (estímulo aversivo en la cola).
- 3) Una señal retrógrada que indica que la célula postsináptica ha sido activada adecuadamente por el estímulo no condicionado.

## ¿Cómo pasamos de memoria a corto plazo a largo plazo?

Como ya hemos comentado, la entrada de calcio en las neuronas produce la activación de proteínas con actividad quinasa (PKA, PKC) que fosforilan distintos sustratos sinápticos dando lugar a un reforzamiento prolongado, aunque transitorio, de las conexiones sinápticas. Para que la memoria sea permanente se deben producir cambios en las neuronas que sean permanentes. Estos cambios se producen cuando las señales de activación superan un determinado umbral, que se alcanza con la experiencia repetida.

El proceso por el cual la memoria transitoria se convierte en memoria a largo plazo estable se denomina consolidación. En la consolidación de la memoria implícita intervienen tres procesos:

- 1) Expresión génica
- 2) Síntesis de nuevas proteínas
- 3) Crecimiento (o poda) de las conexiones sinápticas

### **Activación de la vía AMPc-PKA-MAPK-CREB**

Como ocurre en la habituación y con la mayor parte de las restantes formas de aprendizaje, la práctica lleva a la perfección. La experiencia repetida consolida la memoria convirtiendo la forma a corto plazo en forma a largo plazo. Las consecuencias fisiológicas del entrenamiento repetido han sido muy estudiadas en el caso de la sensibilización. En *Aplysia*, una única sesión de entrenamiento (o una única aplicación de serotonina a las neuronas sensitivas), origina una sensibilización a corto plazo, sólo de minutos de duración, que no necesita la síntesis de nueva proteína. Sin embargo, cinco sesiones de entrenamiento producen sensibilización a largo plazo de varios días de duración, que requiere la neosíntesis proteica.

Los estudios sobre la sensibilización a largo plazo del reflejo de retracción branquial indican que con la aplicación repetida de serotonina, la subunidad catalítica de la PKA recluta otra cinasa segunda mensajera, la proteincinasa activada por mitógeno (MAPK), una cinasa que frecuentemente se asocia al crecimiento celular. Juntas, ambas cinasas son translocadas al núcleo de las neuronas sensitivas donde fosforilarán el factor de transcripción CREB (la proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc) que inducirá la expresión de genes



## Mecanismos de la memoria implícita: hipocampo

¿Qué mecanismos se emplean para almacenar la memoria explícita, la información sobre personas, lugares y objetos? Un componente importante del sistema temporal medial de los vertebrados superiores implicado en el almacenamiento de la memoria explícita es el hipocampo.

Como ya hemos mencionado en anteriores ocasiones la ciencia se ha basado muchas veces en el estudio de la patología para entender la fisiología. En el caso del funcionamiento del cerebro y las bases cerebrales de la memoria, las investigaciones más recientes se han centrado en pacientes que han sufrido un daño cerebral. Numerosos estudios se han centrado en el **paciente HM**, un paciente con epilepsia intratable que se le extirpó parte del lóbulo temporal izquierdo, donde se encuentra el hipocampo. La extirpación del hipocampo provocó la pérdida de la formación de memoria declarativa, aunque sí que era capaz de recordar eventos anteriores a la operación. Esto y otros estudios relacionados han permitido averiguar que el área medial del lóbulo temporal constituye una estructura esencial para el desarrollo de este tipo de memoria.

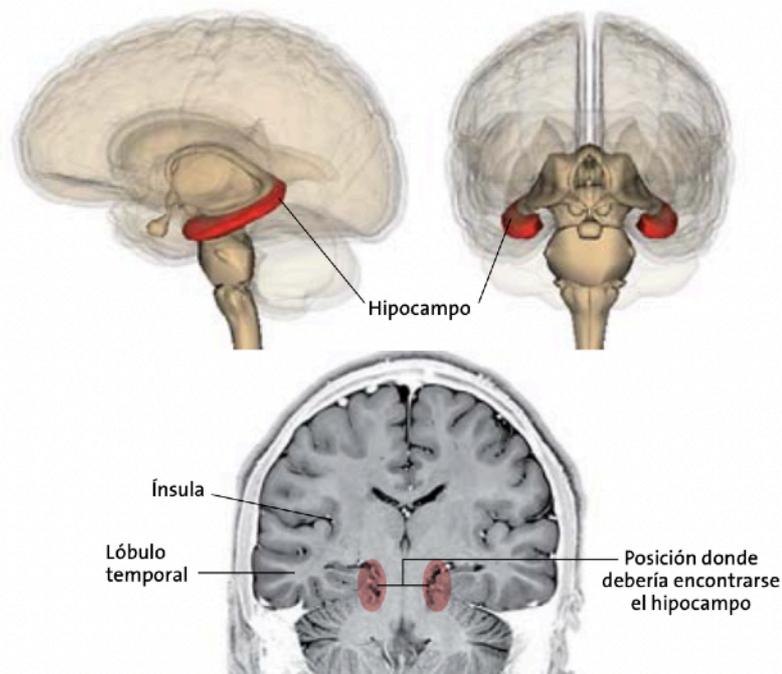


Figura 11: Hipocampo y resección de la corteza temporal medial en el paciente HM

Así, la formación de la memoria se produce en el hipocampo pero los recuerdos no se almacenan en éste, si no en la corteza. Las características estructurales hipocampo le permiten distribuir a lo largo y ancho de la corteza cerebral toda la información, dividida en atributos discretos, de uno o varios objetos. Las neuronas del hipocampo se activan cuando se va a formar un recuerdo y entonces se establecen conexiones con la neocorteza y otras neuronas, formando una red de memoria (engrama) que representa las múltiples modalidades del recuerdo. Cuando recordamos, se encienden las mismas conexiones neuronales que se activaron cuando se formó el recuerdo y el hipocampo es el responsable de activar el engrama.

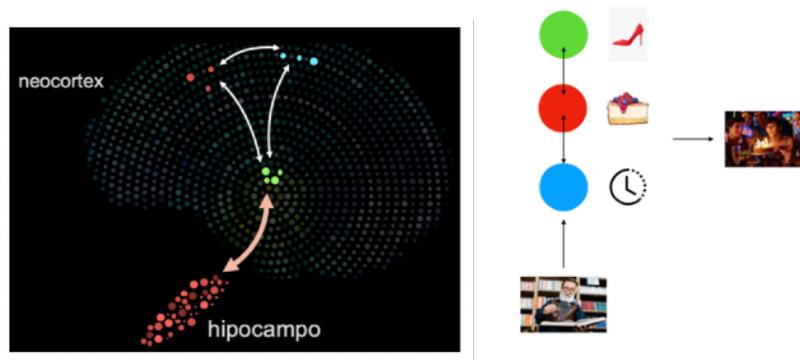


Figura 12: Engrama de un recuerdo. El hipocampo es el encargado de activar la evocación del recuerdo que se encuentra almacenado en las áreas asociativas de la corteza que lo evocaron en un primer momento

De este modo, se considera que el hipocampo es la estructura responsable de converger los atributos de cada objeto para permitir, de forma consciente, la percepción del objeto como unidad. Así por ejemplo recuerdas lo bien que te lo pasaste en la fiesta de cumpleaños de tu mejor amiga pero al mismo tiempo se evoca el recuerdo de lo buena que estaba la empanadilla y de lo mucho que te dolieron los pies con los zapatos nuevos. Cada experiencia se almacenó en un lugar diferente del cerebro pero nuestro hipocampo asocia cada elemento dentro de un solo recuerdo.

Es decir, nuestro hipocampo actúa como el bibliotecario de la gran biblioteca que es nuestro cerebro, sabe dónde está cada información almacenada en múltiples estanterías en el resto del cerebro, la busca y la integra.

El hipocampo posee tres vías principales:

La **vía perforante**, que proyecta desde la corteza entorrinal hasta las células musgosas de la circunvolución dentada;

La vía de las **fibras musgosas**, que contiene los axones de las células granulosas y que se dirige a las células piramidales de la región CA3 del hipocampo;

La **vía colateral de Schaffer**, que consiste en colaterales excitatorias de las células piramidales de la región CA3 y que termina en las células piramidales de la región CA1.

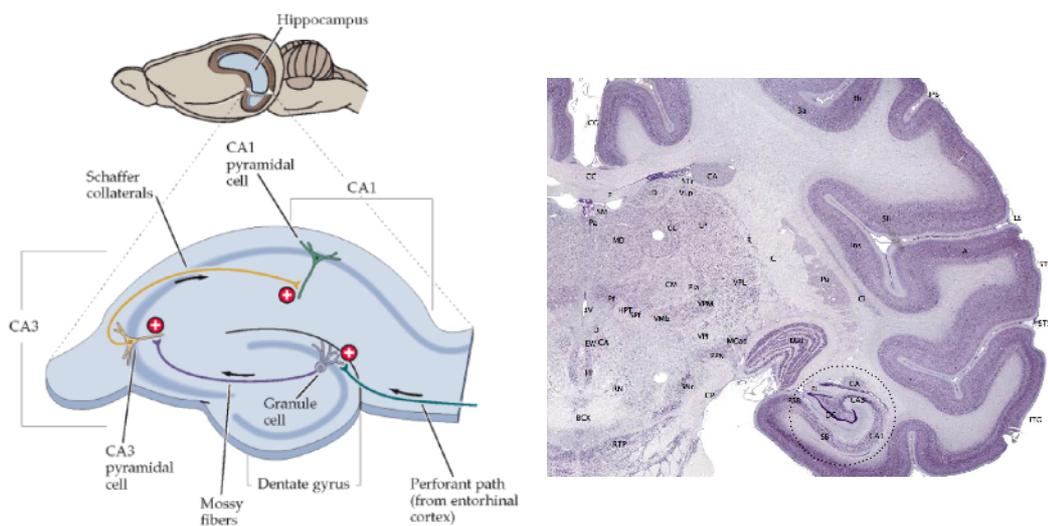


Figura 12: Esquemización del hipocampo con sus tres vías aferentes. La vía perforante, la vía de las fibras musgosas y la colateral de Schaffer. A la izquierda representado el cerebro de un ratón y a la derecha el corte coronal de un cerebro humano.

Cada una de estas vías es muy sensible a la historia de actividad previa. Una breve salva de estímulos artificiales de alta frecuencia (tetania) en cualquiera de las tres vías sinápticas aumenta la amplitud de los potenciales excitadores postsinápticos (PEPS) en las neuronas hipocámpicas diana. Esta facilitación recibe el nombre de potenciación a largo plazo (PLP, en inglés LTP). Los estudios más detallados sobre LTP en el hipocampo proceden de las sinápsis colaterales de Schaffer en las neuronas piramidales de CA1.

A nivel fisiológico, la LTP se produce cuando la sinápsis de la colateral de Schaffer está activa al mismo tiempo que la neurona postsináptica en CA1 está fuertemente despolarizada. Es decir, cuando los elementos presinápticos y postsinápticos están activos al mismo tiempo y se produce la entrada de calcio a través de la activación de NMDA-R. Tal como hemos explicado anteriormente con los otros tipos de memoria, la entrada de  $Ca^{2+}$  dará lugar a la activación de una

serie de cascadas de señalización que estarán involucradas en el reforzamiento de la señal. La activación de kinasas dependientes del calcio hará que se inserten más receptores AMPA en la membrana postsináptica. De esta forma aumenta aún más la efectividad de la comunicación, la neurona se hace más sensible al glutamato y aumenta la conductancia del calcio. Pero cuando las señales de fosforilación llegan al núcleo, tras la estimulación repetida, se transcribirán genes de factores de crecimiento, de forma que se sintetiza una nueva dentrita y nuevos AMPA-R y NMDA-R para que se inserten en ella. Es decir, primero se producen cambios funcionales que permiten que se den cambios estructurales dando lugar a una potenciación en la comunicación de la sinapsis que se mantiene durante largos periodos de tiempo.

Una vez se ha generado la LTP, se piensa que la célula postsináptica libera una serie de mediadores retrógrados, uno de los cuales se cree que es el NO, que actúa sobre cinasas de la terminal presináptica para facilitar la liberación del neurotransmisor contribuyendo aún más a la potenciación a largo plazo.

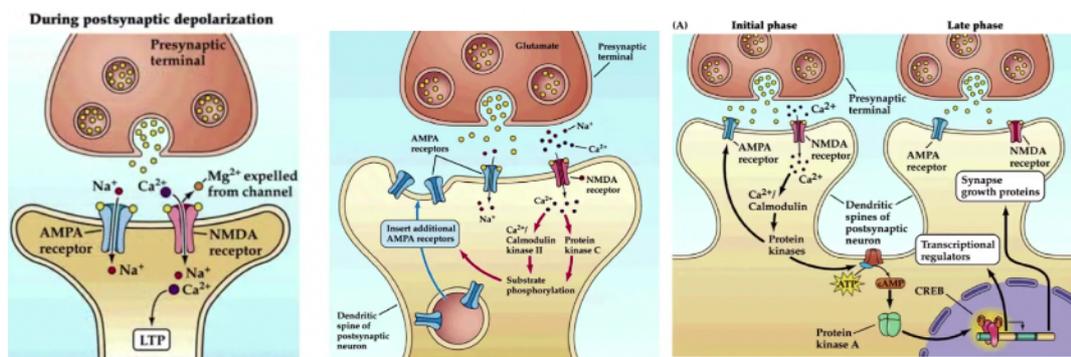


Figura 13: La entrada de calcio en la neurona postsináptica activa a PKII y PKC que fosforilan diferentes sustratos potenciando así la sinápsis. Cuando la señal de activación sobrepasa el umbral se activarán procesos en el núcleo permitiendo cambios permanentes en la membrana sináptica.

Cuando recuperamos una memoria, aunque esté consolidada, debe pasar por una etapa lábil de **reconsolidación**. Se dice que es lábil porque puede modificarse; esto nos permite introducir nueva información en el recuerdo o introducir información errónea.

## Neuromodulación de los recuerdos

La **carga emocional** de un recuerdo depende de una proyección noradrenérgica del *locus ceruleus* del tronco del encéfalo hacia la amígdala que tiene receptores  $\beta$ -adrenérgicos (para NA acoplados a prot.G). Esta proyección se pone en marcha cuando se adquiere memoria con carga emocional.

La acción de sustancias neuromoduladoras, como la **dopamina** o la **noradrenalina**, liberadas en el cerebro en respuesta a diferentes condiciones (estrés o diferentes estados emocionales), puede reducir el umbral para que la señal alcance el núcleo a fin de favorecer el establecimiento de experiencias fuertes. Por este motivo siempre recordamos mejor algo cuando va acompañado de un componente emocional.

Los fármacos  $\beta$ -bloqueantes hacen que la memoria se adquiera con menos carga emocional; En un estudio se les administró propranolol a un grupo de personas y posteriormente se les pidió que hicieran un test en el que tenían que recordar una lista de palabras neutras y una lista de palabras con carga emocional. Las palabras con carga emocional se recordaban más en individuos con placebo que en los individuos que habían tomado el beta bloqueante, que recordaban por igual las dos listas.

Estudios recientes han demostrado cómo la **acetilcolina (ACh)** juega un papel clave en la formación de recuerdos modulando la plasticidad sináptica. Normalmente la actividad de las neuronas excitatorias del hipocampo se encuentra controlada por neuronas inhibitorias. De esta manera en nuestro cerebro se evita la sobreactivación neuronal que podría dar lugar a procesos patológicos como la epilepsia. Sin embargo, hay momentos en los que este estricto control inhibitorio se apaga, permitiendo que las neuronas granulares del hipocampo aumenten su actividad. Esta modulación se produce a través de la ACh.

El hipocampo recibe información del septum, una región rica en neuronas colinérgicas. La desinhibición producida por la activación de este circuito permite que se puedan producir cambios plásticos en las neuronas. La ACh se libera en situaciones en las que los animales están alerta, si en estas condiciones se recibe un estímulo, es más probable que se quede fijado el recuerdo de dicho estímulo.

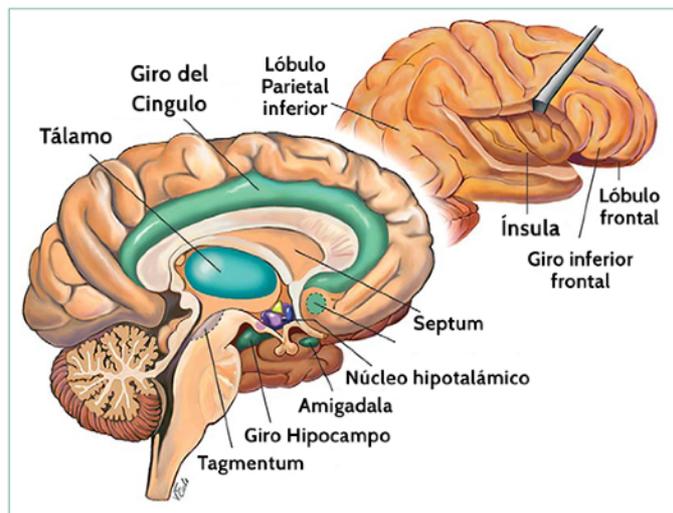


Figura 14: Representación de diferentes estructuras cerebrales entre las que encontramos el septum

## Lección dormida, lección aprendida

Una de las funciones del sueño es la consolidación de la memoria. Esto no quiere decir que durante el día no nos acordemos de las cosas que vamos haciendo, pero estas conexiones son débiles, y durante el sueño, determinados acontecimientos son seleccionados y la corteza los almacena: hay cambios bioquímicos, estructurales, que producen que estas sinapsis débiles se conviertan en fuertes (engramas), que durarán por mucho tiempo.

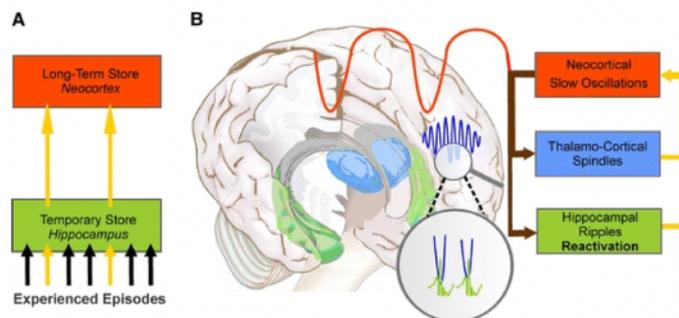
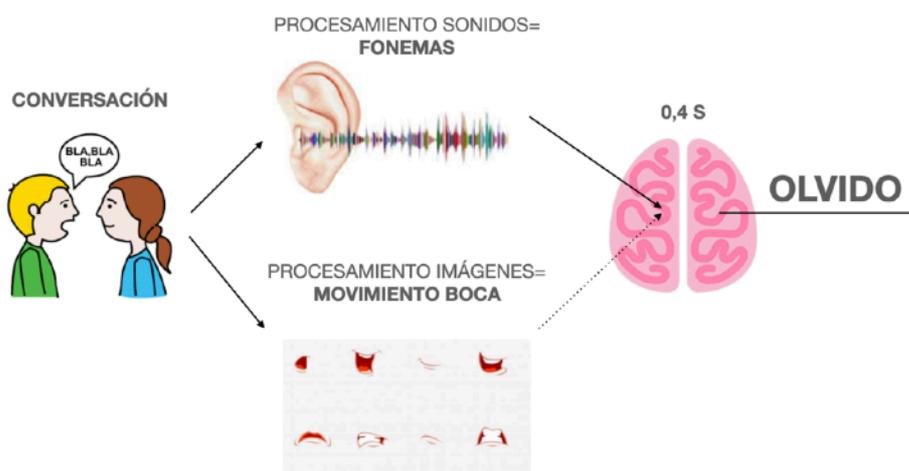


Figura 15: Representación esquemática del acoplamiento de las ondas cerebrales hipocámpales y de la corteza durante el sueño que permite la consolidación de la memoria.

No se conocen los detalles exactos de cómo se produce esto, pero si se sabe que durante el sueño, mediante el método de acoplamiento de las distintas clases de ondas, el hipocampo informa a la corteza de que esos estímulos que se han producido durante el día deben ser almacenados.

## ¿Cómo olvidamos?

Olvidar no es siempre un fallo en la memoria. Muchas veces se trata de un proceso activo esencial para poder formar nuevos recuerdos. Así por ejemplo, cuando establecemos una conversación con un amigo, recibimos estímulos visuales y auditivos. Procesamos las imágenes de una forma más lenta que los sonidos. Durante la conversación, nuestro cerebro almacena cada entrada sensorial (la auditiva y la visual) sólo durante un cuarto de segundo, el tiempo suficiente para poder procesar primero los sonidos y después las imágenes y asociar la voz con las imágenes. Si guardara esta información durante más tiempo, el estímulo sensorial antiguo se solaparía con el siguiente estímulo sensorial y no podríamos asociar los fonemas con el movimiento de los labios por ejemplo, y dejaríamos de entender bien lo que nuestro interlocutor nos estuviera contando.



El mecanismo celular del olvido se parece al del aprendizaje y se produce en las mismas sinápsis del hipocampo y otras áreas cerebrales y se conoce como depresión a largo plazo (LTD, de las siglas en inglés).

Con la LTD disminuye la eficacia de la sinápsis neuronal y se desencadena cuando las fibras nerviosas del hipocampo reciben los estímulos de forma poco frecuente (entre 1-5 Hz) o cuando las neuronas que se comunican entre sí reciben estímulos diferidos. Es decir, cuando fluyen menos neurotransmisores de glutamato en la hendidura sináptica y llega menos calcio a la neurona postsináptica. Cuando la neurona postsináptica sólo es despolarizada débilmente, el bloqueo parcial de los canales de del receptor NMDA por  $Mg^{2+}$  impide la entrada de  $Ca^{2+}$  en la neurona postsináptica. En la LTP, concentraciones elevadas de  $Ca^{2+}$  producían la activación de cinasas (que incorporan grupos fosfato), pero en la LTD las concentraciones modestas de  $Ca^{2+}$  durante periodos prolongados activa a las proteínas fosfatasas, enzimas que extraen grupos fosfato de las proteínas.

Como consecuencia, disminuye el número de receptores AMPA en la neurona postsináptica y se reduce el tamaño, tanto de la neurona presináptica como de la postsináptica. A partir de entonces es menos probable que las dos neuronas reciban estimulación al mismo tiempo.



## CONCEPTOS CLAVE

1. Existen diferentes formas de aprendizaje y memoria y participan múltiples áreas en su formación y mantenimiento
2. Los mecanismos de aprendizaje se basan en mecanismos de plasticidad sináptica en los que la comunicación entre neuronas se ve reforzada. Las respuestas a un estímulo pueden reforzarse por mecanismos de sensibilización o condicionamiento. En ambos casos la facilitación se produce por el aumento de la liberación de neurotransmisor en la neurona presináptica debido a un aumento del contenido del calcio inducido por la unión de 5-HT liberado por las interneuronas facilitadoras. En el condicionamiento, además se producen cambios en la neurona postsináptica a través de la activación de NMDA-R.
3. Para que se produzca el paso de memoria a corto plazo a memoria a largo plazo deben producirse no sólo mecanismos funcionales si no también estructurales de forma permanente. Para ello las rutas de señalización de las cinasas activadas deben llegar al núcleo.
4. La formación de recuerdos puede modularse a través de vías noradrenérgicas, adrenérgicas y colinérgicas que se activan en diferentes contextos emocionales.
5. Olvidar es importante. La falta de estimulación y con ello de la entrada de calcio hace que se activen fosfatasas que desencadenarán la pérdida de la potenciación de la sinápsis y con ello del recuerdo.

# Alteraciones del aprendizaje y la memoria

## Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) se considera una enfermedad del neurodesarrollo. Los trastornos del neurodesarrollo son las condiciones neurológicas que aparecen en la primera infancia, por lo general antes de entrar a la escuela, y afectan el desarrollo del funcionamiento personal, social, académico y/o laboral.

Se estima que afecta al 8-11% de los niños en edad escolar. Sin embargo, muchos expertos opinan que se sobrediagnostica TDAH, en gran medida por aplicación inexacta de los criterios. Según el Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-5), existen 3 tipos:

Con predominio del déficit de atención

Con predominio de hiperactividad/impulsividad

Combinado

En general, el TDAH es 2 veces más común en los varones, aunque las proporciones varían según el tipo. El tipo con predominio de hiperactividad/impulsividad es de 2 a 9 veces más frecuente en los varones; el tipo con predominio de déficit de atención se observa con igual frecuencia en ambos sexos. El TDAH tiende a agruparse en familias.

Los síntomas centrales del TDHA son la **inatención**, la **hiperactividad** y la **impulsividad**. El niño presenta los siguientes síntomas:

- Fácil distracción
- Inatención y tendencia al olvido

- Agitación motriz
- Tono de voz elevado
- Interrupción continua al interlocutor
- Ausencia de respuesta ante advertencias o castigos

Los síntomas deben aparecer antes de los 12 años y durante al menos 6 meses. Deben interferir en actividades de la vida diaria y en más de un ámbito (colegio-casa, colegio-actividades extraescolares...). No deben estar vinculados a otras enfermedades, como el trastorno de ansiedad o personalidad.

Con frecuencia esta enfermedad se acompaña también de alteraciones emocionales o del comportamiento dando lugar a **trastornos del sueño y dificultad de aprendizaje**, por ejemplo. También puede tener consecuencias graves entre las que se incluyen problemas de socialización, aumento de conductas de riesgo, dificultades escolares y pérdida de empleo en la edad adulta. Hay que tener en cuenta que síntomas similares pueden aparecer con exigencias escolares demasiado altas o bajas o si hay problemas familiares.

En adultos los síntomas centrales pueden ir remitiendo pero se presentan otros problemas como la procrastinación, la inestabilidad emocional y la baja autoestima.

El trastorno se encuentra condicionado por la genética en el 70-80% de los casos, sin embargo, existen factores **prenatales y perinatales** que se suman al riesgo de TDHA: tabaco, cocaína y alcohol, infecciones por virus, nacimiento prematuro o bajo peso al nacer. El estrés psicológico, la apnea obstructiva del sueño, una alimentación rica en azúcares, la falta de hierro y la exposición al plomo, también fomentan la inatención y la hiperactividad, sin embargo la herencia genética es una condición previa para que estos componentes influyan en la enfermedad. Los factores hereditarios hallados arrojan un cuadro enormemente irregular, reflejo de lo variable que puede ser el cuadro de la enfermedad también.

En el TDHA se producen alteraciones difusas en la actividad de las diferentes redes neuronales. Principalmente se encuentran afectadas:

- **Corteza prefrontal** (área encargada del mantenimiento de la atención, la toma de decisiones y la planificación)
- **Núcleo estriado** (implicado en el movimiento)
- **Núcleo accumbens** (encargado del refuerzo y la atención)
- **Hipocampo** (generador y recuperador de la memoria)

- **Amígdala** (centro del miedo)

También se ha documentado una disminución del tamaño de las regiones del giro cingulado anterior y la corteza dorsolateral prefrontal (DLFPC), regiones cuya alteración se relaciona con las alteraciones en el comportamiento dirigido.

Recalcar que todas estas alteraciones, aunque son medibles, no están estandarizadas para el diagnóstico del TDAH ya que éste continúa siendo meramente clínico.

Se ha visto que la neurotransmisión se ve afectada en el TDHA. El sistema **dopaminérgico** se encuentra afectado con frecuencia. De hecho entre las variantes genéticas de los pacientes con TDHA se halla un polimorfismo en el **gen DAT** (dos terceras partes de los pacientes con TDHA lo presentan), que codifica para el transportador de dopamina. En los pacientes con esta variante genética hay una sobreexpresión del gen y con ello un aumento de la retirada de la dopamina en el espacio sináptico, de modo que la señal no llega a las neuronas postsinápticas.

También se han encontrado alteraciones en el receptor de la dopamina y otras variantes genéticas que afectan a la transmisión **noradrenérgica, serotoninérgica y glutamatérgica**.

Todos estos resultados tan variables parecen determinar la necesidad de coincidencia de diversos factores para que comience el trastorno.

El **metilfenidato** es el tratamiento farmacológico de elección en el TDHA. El principio activo actúa bloqueando la molécula de transporte de la dopamina y noradrenalina, aumentando la disponibilidad de los neurotransmisores en la hendidura sináptica. Sin embargo en 1 de cada 3 niños el tratamiento resulta ineficaz y son muchos los científicos que ponen en entredicho su eficacia a largo plazo.

Los médicos deberían ser cautelosos al recetarlos. Sólo estaría indicado en los casos en los que el asesoramiento y la terapia ya no resulten de ayuda o si se acentúan los problemas. En todos los casos, la combinación con una terapia conductual (en la que se incluye una intervención con los progenitores) permite la disminución de metilfenidato.

El fármaco tampoco está exento de reacciones adversas y su administración puede conllevar a disminución del apetito, trastornos del sueño y retrasos en el crecimiento. Hay que prestar especial atención en la población pediátrica menor de 6 años, ya que estos son más sensibles a padecer estas reacciones adversas.

Además, diversos estudios en animales han demostrado que el uso prolongado de anfetaminas, otro tipo de estimulante noradrenérgico y dopaminérgico, produce efectos nocivos a largo plazo en el cerebro, sobre todo en el hipocampo, como son el estrés oxidativo, muerte neuronal y respuesta inflamatoria, además de reducir la comunicación sináptica. Todo esto afecta a los procesos de memoria y aprendizaje.

En general, los síntomas de este trastorno tienden a disminuir con la edad, viéndose una disminución notable en la adolescencia de la hiperactividad. Sin embargo, la impulsividad y la inatención suelen ser más persistentes. Desgraciadamente muchos adultos y adolescentes necesitan tratamiento de por vida.

## Dislexia y Discalculia

Los trastornos específicos del aprendizaje constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones frecuentes que pueden generar problemas importantes durante la etapa escolar y a lo largo de toda la vida. Las dificultades en la lectura (dislexia) y en matemáticas (discalculia), son por su relevancia y prevalencia, los dos trastornos de aprendizaje más importantes en la práctica clínica.

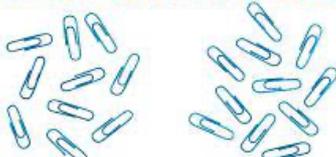
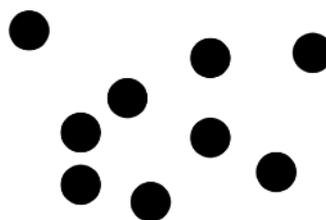
Las personas con **discalculia** presentan graves problemas para manejar los números aunque posean una inteligencia normal, y a veces incluso superior, para las demás actividades cognitivas. Esto refuerza la concepción de que la discalculia es el resultado de dificultades básicas en la comprensión de los números y no de otras facultades como por ejemplo la memoria, como se ha creído durante mucho tiempo. Además, hoy en día se sabe que las facultades numéricas se basan en redes neuronales específicas y no solo en una inteligencia general.

Desde el punto de vista evolutivo, el sentido de los números y las cantidades es muy antiguo. No resulta complicado comprender por qué nuestro cerebro y el de algunos animales ha necesitado de este sentido para sobrevivir: una manada de leonas escucha el rugido de otra manada amenazante. El tamaño del grupo resulta decisivo, dado que, por lo general la manada más numerosa se impone. Así nuestro cerebro, en relación con los números y las cantidades tiene diferentes sentidos innatos:

**Sentido aproximado del número:** nos permite distinguir las cantidades grandes de las pequeñas. En relación con esto, se ha visto que ciertas neuronas del pliegue del lóbulo parietal se activan más en respuesta a números cada vez mayores.

**Reconocimiento de cantidades pequeñas, de hasta 4 unidades:** estudios centrados también en las neuronas del pliegue del lóbulo parietal demuestran que la actividad de estas neuronas se sintoniza con cantidades determinadas, es decir, están programadas para una cantidad preferente (una neurona para el número uno, otra diferente para el número 2...).

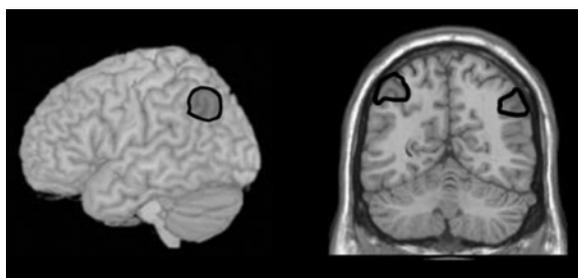
Which set has more?  
(No counting)

¿CUÁNTO PUNTOS HAY?

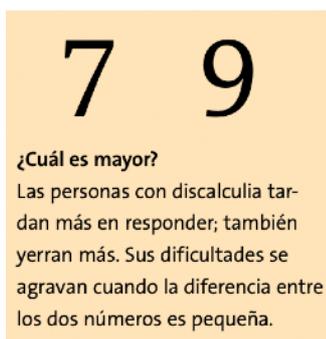
Los niños con discalculia son más lentos al contar los puntos de una figura. Por lo general, las personas reconocen de forma instantánea grupos de hasta cuatro puntos, pero las personas discalculicas tienden a contarlos de uno en uno.

Las personas con discalculia yerran en las cantidades aproximadas y presentan dificultades para reconocer números pequeños, lo que sugiere que estas habilidades son fundamentales para la destreza aritmética. Además, las imágenes de resonancia magnética funcional muestran que el **surco intraparietal** de las personas con discalculia presenta una actividad menor de lo normal durante el procesamiento numérico. Además, las conexiones de este área con el resto del cerebro se hayan disminuidas.



Algunos autores consideran que estas alteraciones son consecuencias y no causas de la discalculia y que la **codificación de la numerosidad** es más decisiva para el sentido del número. Este sentido nos permite comprender que los objetos tienen asociada una cantidad precisa, la cual se altera según se añaden o retiran elementos. Así un niño que no sabe contar más de dos, cuando se añaden

monedas a un cuento sabe que el número ha cambiado, aunque no sepa exactamente cómo. Otros autores consideran que el **lenguaje** también es decisivo porque nos permite distinguir de manera intuitiva que número es mayor y captar con precisión los números elevados.



7 9

¿Cuál es mayor?

Las personas con discalculia tardan más en responder; también yerran más. Sus dificultades se agravan cuando la diferencia entre los dos números es pequeña.

En relación con el lenguaje podemos hablar de **dislexia**, que causa dificultades para aprender a leer ya que se confunden o se altera el orden de las letras, sílabas o palabras.

Con técnicas de resonancia magnética se ha observado que sólo el 10% de los niños disléxicos muestran la habitual asimetría interhemisférica del Planum Temporale mayor en el hemisferio izquierdo que en el derecho, mientras que esta se encuentra en un 70% de la población general. Los sujetos con dislexia también presentan un tamaño menor de los lóbulos temporales, frontal, núcleo caudado, tálamo, cerebelo, ínsula, lóbulo occipital y giro frontal inferior. Zonas asociadas al procesamiento de la lectura y el habla, pero curiosamente, también zonas no asociadas a estos procesos.

También se ha observado que la actividad cerebral de los disléxicos es muy débil en tres áreas del hemisferio izquierdo; en la circunvolución frontal inferior, en el área occipital y en el área parieto-temporal, todas ellas implicadas en los procesos lectores.

Tradicionalmente los estudios sobre dislexia y discalculia han recorrido caminos separados. Podría pensarse que la dislexia y la discalculia son patologías sin ninguna relación, sin embargo, la experiencia de profesores y psicólogos demuestra que las alteraciones del aprendizaje de la lectura y del aprendizaje de los números y el cálculo conviven en la mayoría de los niños.

Para poder realizar cálculos simples necesitamos aprender el código visual-arábigo y aprender a asociar palabras numéricas y hechos aritméticos (tablas de multiplicar). Es decir, el lenguaje está muy inmerso en el aprendizaje numérico. Es por ello que las dificultades en la lectura podrían afectar al aprendizaje de los números al interferir en su memorización y/o recuperación. Pero según los expertos, esto no guarda una relación de relativa importancia ya que su influencia estaría reservada a procesos más complicados que requieren una alta demanda de recursos y no parece tener poder suficiente para por sí sola generar discalculia.

La evidencia clínica sugiere la existencia de un componente heredado tanto en la dislexia como en la discalculia. En relación al grado de solapamiento de ambas alteraciones, los estudios genéticos parecen haber encontrado factores genéticos compartidos pero también factores genéticos exclusivos del procesamiento numérico, lo que desliga en parte la entidad de estas patologías.

# Menos es más: inhibición neuronal

Durante muchos años se ha pensado que los trastornos de la atención y de la memoria se debían a la actividad reducida en ciertas regiones cerebrales. Estudios recientes demuestran que numerosas enfermedades psiquiátricas (como la esquizofrenia, el Alzheimer, el autismo, la depresión y el trastorno bipolar) y el envejecimiento se asocian con una inhibición neuronal insuficiente en la corteza prefrontal y en el hipocampo. Estas regiones se comunican con muchas otras áreas cerebrales que en consecuencia se activan excesivamente y dejan de funcionar correctamente.

La inhibición gabaérgica en el cerebro permite que las neuronas no descarguen sin control y que respondan sólo a estímulos concretos. Las investigaciones han demostrado un menor número de neuronas gabaérgicas en personas con esquizofrenia y Alzheimer y personas mayores en el hipocampo y la corteza prefrontal. La corteza prefrontal es un área encargada de coordinar funciones cognitivas superiores (razonamiento, memoria y atención) y el hipocampo es fundamental para la formación de memoria y la orientación espacial. Funciones todas ellas alteradas en estas patologías. En relación con esto, otros estudios han visto una hiperactividad del hipocampo en personas con Alzheimer.

Durante mucho tiempo, numerosos investigadores pensaron que la mayor actividad en ciertas áreas en los pacientes se debía a un mecanismo para compensar la hipofunción de otras áreas. Sin embargo, los estudios demuestran que los trastornos de atención y memoria se deben a una actividad descontrolada. Se requiere una modulación refinada de la transmisión excitatoria e inhibitoria para que haya salud cerebral. Sólo podemos concentrarnos en algo cuando las células específicas del lóbulo frontal responden a estímulos concretos o sólo conservamos contenidos en la memoria y nos orientamos en el espacio cuando el hipocampo reacciona solo a fragmentos específicos del recuerdo o las células de lugar del hipocampo se activan sólo cuando estamos en el lugar adecuado. Si la inhibición neuronal no se produce, las neuronas empiezan a responder frente a estímulos insignificantes y ni nos concentramos, ni recordamos ni nos orientamos. Además la actividad entre estas áreas cerebrales se encuentra coordinada de forma fisiológica, de forma que la alteración de una produce la alteración de la otra con las consecuentes alteraciones en su función.



Los investigadores apuntan al uso de antiepilépticos para normalizar la actividad neuronal de estas áreas cerebrales desinhibidas y así contrarrestar el deterioro cognitivo.

## Bibliografía

Aa.Vv. (2016). Neurociencia. La exploración del cerebro.

Arroyo-García, L. E., Tendilla-Beltrán, H., Vázquez-Roque, R. A., Jurado-Tapia, E. E., Díaz, A., Aguilar-Alonso, P., Brambila, E., Monjaraz, E., De La Cruz, F., Rodríguez-Moreno, A., & Flores, G. (2020). Amphetamine sensitization alters hippocampal neuronal morphology and memory and learning behaviors. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0809-2>

Bast, T., Pezze, M., & McGarrity, S. (2017). Cognitive deficits caused by prefrontal cortical and hippocampal neural disinhibition. *British Journal of Pharmacology*, *174*(19), 3211–3225. <https://doi.org/10.1111/bph.13850>

Born, J., & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological Research*, *76*(2), 192–203. <https://doi.org/10.1007/s00426-011-0335-6>

Danielson, M. L., Bitsko, R. H., Ghandour, R. M., Holbrook, J. R., Kogan, M. D., & Blumberg, S. J. (2018). Prevalence of Parent-Reported ADHD Diagnosis and Associated Treatment Among U.S. Children and Adolescents, 2016. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, *47*(2), 199–212. <https://doi.org/10.1080/15374416.2017.1417860>

García-García, R., Cruz-Gómez, Á. J., Urios, A., Mangas-Losada, A., Forn, C., Escudero-García, D., Kosenko, E., Torregrosa, I., Tosca, J., Giner-Durán, R., Serra, M. A., Avila, C., Belloch, V., Felipo, V., & Montoliu, C. (2018). Learning and Memory Impairments in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy are Associated with Structural and Functional Connectivity Alterations in Hippocampus. *Scientific Reports*, *8*(1), 9664. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27978-x>

García-Orza, J. (n.d.). DISLEXIA Y DISCALCULIA. ¿EXTRAÑOS COMPAÑEROS DE VIAJE? 14.

Haberman, R. P., Branch, A., & Gallagher, M. (2017). Targeting Neural Hyperactivity as a Treatment to Stem Progression of Late-Onset Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, *14*(3), 662–676. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0541-z>

*Juegos aritméticos para la discalculia | Mente y Cerebro | Investigación y Ciencia*. (n.d.). Retrieved August 20, 2021, from <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/mente-y-cerebro/qu-determina-la-inteligencia-588/juegos-aritmticos-para-la-discalculia-11577>

*kandel—Principles of neural science.pdf*. (n.d.). Google Docs. Retrieved August 26, 2021, from [https://drive.google.com/file/d/0BwDSNm7Hui6ZY2VjMmUyMTYtMjRkOC00ODg4LTg1OTUtY2lyNzZjNzlyOWE3/view?hl=en&usp=embed\\_facebook](https://drive.google.com/file/d/0BwDSNm7Hui6ZY2VjMmUyMTYtMjRkOC00ODg4LTg1OTUtY2lyNzZjNzlyOWE3/view?hl=en&usp=embed_facebook)

Lonergan, M. H., Olivera-Figueroa, L. A., Pitman, R. K., & Brunet, A. (2013). Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: A

meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 38(4), 222–231. <https://doi.org/10.1503/jpn.120111>

Magnus, W., Nazir, S., Anilkumar, A. C., & Shaban, K. (2021). Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441838/>

McGarrity, S., Mason, R., Fone, K. C., Pezze, M., & Bast, T. (2017). Hippocampal Neural Disinhibition Causes Attentional and Memory Deficits. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 27(9), 4447–4462. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw247>

Morton, W. A., & Stockton, G. G. (2000). Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 2(5), 159–164.

Ogando, M. B., Pedroncini, O., Federman, N., Romano, S. A., Brum, L. A., Lanuza, G. M., Refojo, D., & Marin-Burgin, A. (2021). Cholinergic modulation of dentate gyrus processing through dynamic reconfiguration of inhibitory circuits. *Cell Reports*, 36(8). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109572>

Paulesu, E., Démonet, J.-F., Fazio, F., McCrory, E., Chanoine, V., Brunswick, N., Cappa, S. F., Cossu, G., Habib, M., Frith, C. D., & Frith, U. (2001). Dyslexia: Cultural Diversity and Biological Unity. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1057179>

Pezze, M., McGarrity, S., Mason, R., Fone, K. C., & Bast, T. (2014). Too little and too much: Hypoactivation and disinhibition of medial prefrontal cortex cause attentional deficits. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(23), 7931–7946. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3450-13.2014>

Sinapsis, G. (n.d.). *¿Dónde se almacenan los recuerdos en el cerebro?* – [www.gsinapsis.com](http://www.gsinapsis.com). Retrieved August 13, 2021, from <https://www.gsinapsis.com/donde-se-almacenan-los-recuerdos-en-el-cerebro/>

*Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDA, TDAH)*—*Pediatría*. (n.d.). Manual MSD versión para profesionales. Retrieved January 18, 2022, from <https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatr%C3%ADa/trastornos-del-aprendizaje-y-del-desarrollo/trastorno-por-d%C3%A9ficit-de-atenci%C3%B3n-hiperactividad-tda-tdah?query=TDAH>

