

# La memoria: desde su formación hasta su pérdida

Memory: from its formation to its loss

**Silvia Josefina López-Pérez\***

Laboratorio de Neuroquímica, Instituto de Neurobiología. Departamento de Biología Celular y Molecular. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. Jalisco, México.

**Ana Gabriela Bernardo-Cervantes**

**Abril Cervantes- Gómez**

**Eric Alfredo Aranda-Zuno**

Laboratorio de Neuroquímica, Instituto de Neurobiología. Departamento de Biología Celular y Molecular. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. Jalisco, México.

Alumnos de la Licenciatura en Biología, CUCBA.

\*Autor para correspondencia: silvia.lopez@academicos.udg.mx

*Cada vez que recordamos algo nos alejamos más de los hechos como realmente ocurrieron, de manera que terminamos recordando no hechos, sino recuerdos de hechos, muchas veces recubiertos de añoranza.*

## Resumen

La memoria es el proceso por el cual se almacenan experiencias de aprendizaje que retenemos a través de mecanismo asociativos, conscientes y no conscientes, y es susceptible a cambiar con el tiempo. La memoria se puede clasificar de diversas formas, una de ellas de acuerdo con la permanencia de la información, considera una memoria de corto y de largo plazo, siendo determinante para esto los procesos iniciales de formación de la memoria. Este proceso involucra cuatro etapas fundamentales: codificación, consolidación, almacenamiento y recuperación, que implican la modificación de la fuerza sináptica entre las neuronas de un engrama, a través de neurotransmisores y receptores específicos, dando lugar a la Potenciación a Largo Plazo (LTP); se requiere también la interacción entre áreas anatómicas cerebrales, principalmente el hipocampo y la corteza cerebral. El almacenamiento de la memoria es el resultado de diferentes procesos dinámicos entre engramas, que representan un almacenamiento permanente pero fragmentado de memorias, mientras que la recuperación de la memoria implica una interacción entre un estímulo y un conjunto de engrama almacenados anteriormente, y dependerá en gran medida de la repetición del patrón de conectividad original del engrama. La memoria puede verse afectada por ambientes tóxicos que alteran la comunicación entre neuronas y/o las estructuras cerebrales, generando una pérdida de esta. Las patologías más comunes donde se ve afectada la memoria son la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de Parkinson y la Demencia por cuerpos de Lewy.

**Palabras clave:** Procesamiento de la memoria, engrama, LTP, enfermedades neurodegenerativas.

## Abstract

Memory is the process by which learning experiences are stored and retained through associative, conscious, and non-conscious mechanisms and it is susceptible to change over time. Memory can be classified in several ways, one of them according to the permanence of the information, considers a short- and long-term memory, mainly determined by the initial process of memory formation. This process involves four fundamental stages: encoding, consolidation, store and retrieval, involving modification of the synaptic strength between neurons of an engram, with participation of specific neurotransmitters and receptors, giving rise to Long-Term Potentiation (LTP); the interaction of various brain areas is also required, mainly hippocampus and cerebral cortex. Memory storage is the result of dynamic processes between engrams, which represent a permanent but fragmented storage of memories, while memory retrieval involves an interaction between a stimulus and a previously stored engram set, being largely dependent on the repetition of the original engram connectivity pattern. Memory can be affected by toxic environments that alter communication between neurons and/or brain structures, leading to memory loss. The most common pathologies where memory is affected are Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Lewy body dementia.

**Keywords:** Memory-processing, engram, LTP, neurodegenerative diseases.

## Introducción

Aunque tenemos cierta noción de qué es la memoria y su importancia en cada una de nuestras actividades, no logramos aún comprender por completo sus procesos y mecanismos. ¿Es la memoria un lugar en nuestro cerebro? ¿Por qué recordamos el camino a la casa de nuestra infancia, pero olvidamos la lista del mercado? ¿Cada suceso que ocurre en nuestro día a día queda en nuestra memoria? En esta breve revisión, presentamos los conceptos actuales sobre la memoria, así como los mecanismos celulares que subyacen a esta función cerebral y las patologías que cursan con su pérdida. El término “memoria” ha sido objeto de múltiples definiciones a lo largo de la historia, y definirla siempre es una tarea compleja, dado que es un tema que históricamente fue abordado primero desde la filosofía, después desde la psicología y finalmente desde la neurobiología, y cuya investigación ha sido de gran interés en las últimas décadas.

La memoria fue ya objeto de escrutinio para los antiguos filósofos griegos, las teorías sobre su función y su pérdida aparecen en escritos atribuidos a Hipócrates, quien exploró la pérdida de memoria desde la perspectiva de sus manifestaciones clínicas, pero además sostenía que las emociones humanas residían en el cerebro. Platón y Aristóteles abordaron el tema desde el punto de vista epistemológico, como una fuente de conocimiento y capacidades relacionadas con el alma humana (Juliao *et al.*, 2016). Es bien conocida la definición platónica del conocimiento como “la recuperación de información guardada en lo profundo del alma”, que podía ser recuperada mediante un procedimiento dirigido de preguntas y respuestas. Aristóteles realizó una profunda descripción filosófica de la memoria, plasmada en su obra “Sobre la memoria y el recuerdo” (*De memoria et reminiscencia*), en donde establece que la memoria se encuentra en la parte sensitiva del alma, con una diferencia entre memoria (*mnêmê*) y recolección (*anamnêsis*), definiendo la “memoria” como una capacidad de los humanos y de ciertos animales para retener, guardar y recuperar sensaciones en respuesta a ciertos estímulos, mientras que la “recolección” la define como una búsqueda deliberada de información que uno sabe

que ha adquirido antes, una especie de razonamiento basado en ciertas premisas y que necesariamente lleva a una conclusión (Bloch, 2007; Gross, 2013). Desde entonces ya se pensaba que para que exista memoria, es necesario un aprendizaje previo de algo que después se guarda en la memoria, y que es posible recuperar con algún grado de eficiencia. Ya a mediados del siglo XVII, René Descartes escribió que la memoria estaba sustentada por rastros físicos en el cerebro. En opinión de Descartes, la memoria era una facilitación de conexiones dependiente de la actividad dentro de estos rastros o huellas que un aprendizaje previo dejó en nuestro cerebro, y aunque Descartes lo relaciona con espíritus que entraban al cerebro cuando se establecía un recuerdo, la idea de una “traza de memoria” ya estaba sembrada (Clark, 2018). Esta idea fue evolucionando lentamente hasta que en 1904, Richard Wolfgang Semon le dió el nombre de “engrama”, definiéndolo como “la modificación duradera aunque principalmente latente en la sustancia irritable producida por un estímulo”.

En la actualidad, entendemos el engrama como un ensamble pequeño de neuronas en el cerebro, que se activa en respuesta a un evento o experiencia. Una vez formado, un engrama se vuelve inactivo, pero puede ser despertado por la presentación de partes del evento original (o similar), en un proceso que conocemos como “recuperación de la memoria”, que puede darse inclusive mucho tiempo después de haberse formado el engrama original (Josselyn *et al.*, 2017; Ortega-de San Luis y Ryan, 2022). En este sentido, la memoria se entiende como un proceso por el cual se almacenan experiencias de aprendizaje que retenemos a través de mecanismos asociativos no conscientes, que al ser almacenados en un sustrato físico (el engrama) es susceptible de modificarse con la experiencia de vida posterior a la formación del engrama original. Esta memoria puede ser posteriormente recuperada ante señales o estímulos cognitivos o emocionales específicos.

## Clasificación de la memoria

La memoria se puede clasificar tomando en cuenta diversos aspectos. Una de las clasificaciones más generalizadas y sencillas es la que considera la per-

manencia de la información en la memoria, distinguiendo una memoria de corto plazo y una de largo plazo (Figura 1) (Norris, 2017).

Se considera que la memoria de corto plazo involucra la retención de información de forma limitada (Atkinson y Shiffrin, 1968; Robertson, 2002) y tiene una duración de hasta unos cuantos minutos antes de desaparecer, pero podría persistir por hasta algunas horas si la información recibida es utilizada de inmediato, y parece depender de la modalidad sensorial a través de la cual se adquiere, siendo las modalidades auditiva y visual las más estudiadas (Bratzke *et al.*, 2016; Bratzke y Ulrich, 2021). Ahora bien, cuando la información que se almacena como memoria de corto plazo se utiliza para realizar actividades cognitivas complejas como el lenguaje o el razonamiento, se le llama “memoria de trabajo” (Baddeley, 1992; Cowan, 2008; Norris, 2017). Desde una perspectiva humana, podríamos considerar el siguiente ejemplo: imagine que su profesor está dictando una operación matemática y usted debe escribirla en su cuaderno; en ese momento se utiliza la memoria de corto plazo para recordar los dígitos que el profesor dice, y que usted está escuchando. Ahora, pensemos que no cuenta con una calculadora o papel para hacer la operación matemática, así que usted hace la operación “mentalmente”; en ese momento se está activando su memoria de trabajo. Se entiende entonces que la memoria de trabajo involucra un almacén temporal e interviene en la manipulación de la información para actividades cognitivas que se consideran complejas (Kent, 2016; Nee y D'Esposito, 2018) como en el ejemplo anterior, la resolución de una operación matemática. De aquí que la memoria de corto plazo suele interpretarse de manera indistinta a la memoria de trabajo. La diferencia radica en que la memoria de corto plazo mantiene la información por un periodo breve de tiempo y la memoria de trabajo además de mantener la información, la utiliza y la maneja. Sin embargo, aún hay confusiones y debates sobre la diferencia (Baddeley, 2012; Barker, 2016).

Por el contrario, la memoria de largo plazo retiene la información por periodos más prolongados (Robertson, 2002). Para este tipo de memoria se distinguen dos subtipos: memoria declarativa y memoria no declarativa (Figura 1) (García-Lázaro *et al.*, 2012). El término “declarativo” hace referencia a

conocimiento que hemos adquirido de manera consciente, y que puede ser recuperado y de alguna manera expresado, como una idea, un sonido, una imagen, una sensación, un olor o una palabra (Squire y Zola-Morgan, 2015). A su vez, la memoria declarativa se ha separado en memoria episódica y memoria semántica (Tulving, 1992). La memoria episódica hace referencia a la capacidad de reconocer y recordar objetos, personas y eventos que anteriormente hemos conocido, de aquellos que no conocemos (Squire y Zola-Morgan, 2015; Xue, 2018), y nos permite volver a experimentar un evento específico en su contexto original. Este tipo de memoria constituye una función cognitiva esencial, que soporta nuestra habilidad de formar una historia autobiográfica y nos ayuda a diferenciar nuestro pasado de nuestro futuro.

La memoria semántica engloba conocimiento general sobre cualquier cosa que aprendemos y retenemos sobre el mundo que nos rodea, conceptos y significados que no necesariamente están ligados a experiencias concretas (Davis y Yee, 2021), pero que nos ayuda a entender los entornos a los cuales nos enfrentamos, incluso si los entornos cambian utilizamos como base la memoria semántica para adaptarnos a los nuevos eventos y entornos (Kumar, 2021). Un ejemplo de este tipo de memoria es la que desarrollamos cuando aprendemos mucho de los contenidos de las materias escolares, o cuando reconocemos el género de las canciones que escuchamos (pop, rap, rock), o cuando distinguimos un caracol de un alacrán. Este tipo de memoria nos permite una mejor comprensión del mundo para poder desenvolvernos adecuadamente en él.

Por otra parte, el término “no declarativo” se aplica a múltiples formas de memoria que se adquieren de manera inconsciente, como habilidades y hábitos que realizamos “sin pensar” y respuestas emocionales que se disparan de manera no controlada (Tulving, 1992; Hassabis y Maguire, 2007). Ejemplo de habilidades ligadas a la memoria no declarativa es cuando manejamos un auto con transmisión manual y hacemos los cambios de la palanca sin necesidad de racionalizar nuestro proceder; un hábito bastante común es recorrer el mismo camino hacia nuestro trabajo todos los días de manera casi automática, sin considerar siquiera tomar otra ruta, a menos que nos veamos obligados a hacerlo. La memoria no declarativa también se re-

laciona con la habilidad para otorgar un valor positivo o negativo a los estímulos que recibimos del mundo exterior, con base a las relaciones que establecemos con eventos anteriores, y está muy involucrada en el comportamiento ante estímulos que generan miedo (Adolphs, 2013; LeDoux, 2014).

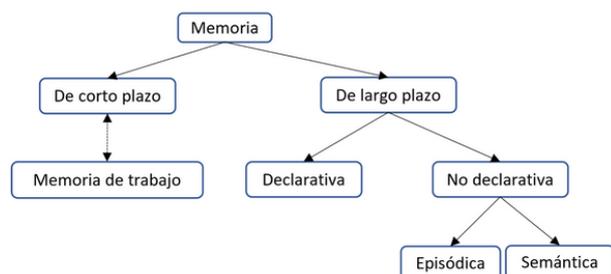


Figura 1. Clasificación de la memoria. La memoria, de acuerdo con su permanencia temporal, se puede dividir en corto plazo y largo plazo. La memoria de corto plazo suele ser considerada como una memoria de trabajo. La memoria de largo plazo puede ser declarativa y una no declarativa, teniendo esta última dos modalidades, episódica y semántica. Elaborado por Silvia Josefina López-Pérez.

### Los procesos de la memoria

En la actualidad, los mecanismos específicos de la memoria siguen siendo objeto de estudio, y aunque permanecen muchas incógnitas, la investigación sobre el tema ha logrado conseguir una buena comprensión de varios aspectos de este complejo proceso. La memoria involucra cuatro procesos fundamentales: codificación, consolidación, almacenamiento y recuperación (Robertson, 2002; Donato *et al.*, 2021; Ortega-de San Luis y Ryan, 2022).

### Codificación

El mecanismo primario para la formación de engramas es la codificación de la información en forma de una modificación persistente de la fuerza sináptica de conexiones ya establecidas (Murthy, 1998), y que representa la intensidad de la comunicación sináptica entre un ensamble pequeño de neuronas (engrama) mediante neurotransmisores particulares, que son captados por receptores específicos ubicados en la membrana plasmática de estas neuronas, lo que produce corrientes eléctricas cada vez más estables entre ellas (Figura 2). Cuando este proceso involucra al neurotransmisor

glutamato y a sus receptores específicos tipo NMDA, sucede un fenómeno denominado Potenciación a Largo Plazo (LTP), que es considerado el mecanismo principal que en un primer momento codifica y almacena el aprendizaje y la memoria (Poo *et al.*, 2016; Lisman *et al.*, 2018; Dringenberg, 2020). Aunque se sabe que varias áreas del cerebro participan en los procesos de aprendizaje y memoria, la LTP se ha estudiado y caracterizado principalmente en el hipocampo, una región cerebral importante para la memoria espacial (Lynch, 2004; Bliss *et al.*, 2018). La LTP tiene una fase temprana y una tardía, a veces mencionadas como LTP1 y LTP2 respectivamente. La fase temprana sucede inmediatamente posterior a la recepción de un estímulo eléctrico por la neurona pre-sináptica, y la consecuente liberación de glutamato al espacio sináptico. Este es captado por los receptores NMDA de la neurona post-sináptica que entonces permiten la entrada de iones calcio, que a su vez incide en complejos procesos que permiten el alargamiento de las espinas dendríticas y el reclutamiento de más receptores para glutamato, ahora del tipo AMPA, en el nuevo espacio que tienen las espinas de las neuronas del circuito (Bosch *et al.*, 2014). Este proceso inicial puede durar algunas horas, y representa un reforzamiento fisiológico transitorio de las sinapsis (Borczyk *et al.*, 2021; Yang y Liu, 2022). La fase tardía de la LTP involucra la activación de cascadas de señalización intracelular, participación de múltiples factores de transcripción y síntesis de proteínas, que sustentan la generación de nuevas sinapsis entre las neuronas de un engrama. De esta forma se fortalece la comunicación sináptica y se favorece su posterior consolidación y almacenamiento (Panja y Bramham, 2014; Poo *et al.*, 2016; Baltaci *et al.*, 2019; Smolen *et al.*, 2020).

### Consolidación

La consolidación es el proceso por el cual una memoria temporal se estabiliza, convirtiéndose en una forma perseverante; los procesos de consolidación pueden durar desde horas hasta años, y se han descrito dos tipos de mecanismos para ello: uno basado en procesos moleculares y celulares, y otro basado en la interacción entre área anatómicas cerebrales.

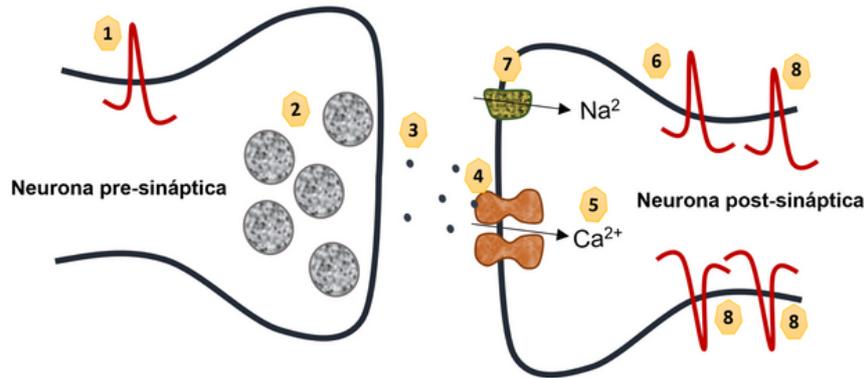


Figura 2: Esquema simplificado de la LTP. En condiciones típicas, las neuronas pre- sinápticas generan corrientes eléctricas llamadas Potenciales de Acción①, que inducen la fusión de vesículas llenas de neurotransmisores con la membrana plasmática②. Las moléculas de neurotransmisor se liberan al espacio sináptico③ y son reconocidas por receptores específicos en la membrana de las neuronas post-sinápticas. Cuando el neurotransmisor que se libera es glutamato, y el receptor que lo recibe es del tipo NMDA④, el receptor permite el paso de iones calcio ( $Ca^{2+}$ ) hacia el citoplasma de las neuronas post-sinápticas⑤. Esta entrada de calcio tiene diversas funciones, entre ellas, generar potenciales de acción en las neuronas post- sinápticas⑥, y reclutar receptores para glutamato del tipo AMPA al sitio de la sinapsis, que permiten la entrada de  $Na^+$  ⑦. En condiciones de LTP, la activación de los receptores NMDA y el reclutamiento de receptores AMPA genera mayor número de potenciales de acción al aumentar la presencia de cationes en el citoplasma, reforzando la comunicación entre las neuronas participantes⑧. Elaborado por Silvia Josefina López-Pérez.

Los procesos celulares y moleculares suceden durante la LTP tardía (Dudai *et al.*, 2015; Squire *et al.*, 2015), en la que se observa el aumento de la fuerza sináptica de un ensamble neuronal a través de la formación de nuevas sinapsis (Kandel *et al.*, 2014; Ryan *et al.*, 2015) y la síntesis de altos niveles de varias proteínas, producto de los llamados genes de expresión inmediata temprana, muchos de ellos activados por el factor de transcripción CREB (Lisman *et al.*, 2018). De acuerdo con lo reportado, altos niveles de CREB intracelular aumentan la posibilidad de que las neuronas sean reclutadas para formar parte de un engrama, en un proceso denominado «asignación de memoria neuronal» (Yiu *et al.*, 2014), siendo posible que una neurona participe en varios engramas a la vez (Kessels Malinow, 2009).

El segundo mecanismo, denominado «consolidación sistemática», se refiere a la permanencia de los engramas en ciertos sustratos anatómicos diferentes del hipocampo, preferentemente en las áreas neocorticales del cerebro (Takehara-Nishiuchi, 2020; Cowan, 2021). La interacción más estudiada en términos de la consolidación sistemática de la memoria es entre el hipocampo y la corteza cerebral, durante la cual se forman pequeños circuitos reverberantes entre el hipocampo y áreas de la corteza cerebral, que se

han descrito como “diálogos” entre estas regiones anatómicas, cuyo objetivo sería la estabilización de memorias que de alguna manera se priorizan, como aquellas con fuerte carga emocional (Moscovitch *et al.*, 2016; Patil *et al.*, 2017; Takehara-Nishiuchi, 2020; Cowan 2021; Hennings *et al.*, 2021). Para que la consolidación temprana suceda, la activación del circuito corteza entorrinal-hipocampo es primordial (Kitamura *et al.*, 2017). Este tiene dos subcircuitos principales: la vía directa y la vía indirecta (Marks *et al.*, 2021). En la vía directa, las células piramidales de la corteza entorrinal envían sus axones directamente al estrato molecular del hipocampo, mientras que en la vía indirecta, también conocida como vía trisináptica, las células estrelladas de la corteza entorrinal se conectan primero con las células granulares del giro dentado; los axones de las células granulares (conocidos como fibras musgosas) contactan con las neuronas piramidales de la región CA2 y CA3 del hipocampo, que a su vez se conectan con las neuronas del área CA1 del hipocampo. Finalmente, el hipocampo se vuelve a conectar con la corteza entorrinal (Goode *et al.*, 2020; Marks *et al.*, 2021; Lopez-Rojas *et al.*, 2022;). La activación de estos dos circuitos fortalece la función del hipocampo en los primeros estadios de consolidación de la memoria.

Cuando se logra el proceso de consolidación, la memoria queda codificada tanto en el hipocampo como en la corteza (Dudai *et al.*, 2015), en circuitos o engramas que se activan casi simultáneamente, para eventualmente quedar almacenadas como redes neocorticales permanentes (Gravitz, 2019; Cowan 2021). Es también importante mencionar los trabajos de Akers y colaboradores (2014), que muestran que la codificación en el hipocampo es rápida y automática, y aunque no es particularmente selectiva, no toda la información codificada y consolidada en un engrama inicial es almacenada por siempre, ni llega al nivel de la neocorteza, sino que más bien el hipocampo está en constante «limpieza» de información que ya no resulta relevante, dado que al fin y al cabo somos animales que requieren adaptarse constantemente a su entorno para sobrevivir, y sería irrelevante recordar cada detalle de cada momento. Esta limpieza se logra a través de varios procesos, entre ellos la neurogénesis (Akers *et al.*, 2014; Ko y Frankland, 2021), ya que el surgimiento de nuevas neuronas en el hipocampo reconfigura los circuitos ya formados, dificultando que, ante los estímulos adecuados, el engrama repita el patrón que lo codificó, es decir, obstaculizan la recuperación de la información recientemente adquirida, pero no afecta la recuperación de memoria más antigua (Gao *et al.*, 2018). Ha sido muy interesante la aportación de las investigaciones del efecto del sueño en esta fase de la memoria, bajo el razonamiento de que durante el sueño se protegen los engramas formados recientemente, debido a que el cerebro no está codificando información del entorno. Al parecer, esto sucede durante la fase de ondas lentas (antes de caer en sueño profundo), y no tanto durante la fase REM (sueño profundo) (Klinzing *et al.*, 2019; Zhang y Gruber, 2019)

### Almacenamiento

El almacenamiento es el resultado de varios procesos dinámicos e interactivos: la codificación y consolidación celular y sistemática ya mencionadas, el mantenimiento de los cambios morfológicos y fisiológicos que estos procesos inducen en las neuronas del engrama, las modificaciones que experimenta la memoria durante las recuperaciones, la actualización e integración de diferentes engramas, entre otros (Kandel *et al.*, 2014). La con-

cepción actual del almacenamiento de la memoria tiene dos puntos de inicio importantes: el engrama como un sustrato de almacenamiento permanente, y la naturaleza fragmentada de la memoria, en el sentido de que un recuerdo está almacenado en engramas distribuidos por todo el cerebro (Choi *et al.*, 2018; Roy *et al.*, 2022). Resultados experimentales indican que el patrón de conectividad entre las neuronas de diferentes engramas podría ser la forma en que el cerebro almacena la memoria (Tonegawa *et al.*, 2015).

### Recuperación

El aspecto más fascinante de la memoria es quizás su recuperación, pues después de todo ¿de qué serviría un libro con los poemas más bellos si está guardado en un sótano donde nadie lo puede leer? Entre los trabajos clásicos en este apartado están los realizados por Tulving y Pearlstone, quienes en 1966 sugieren que los fallos en la memoria pueden deberse no sólo a un error en la codificación o a su eliminación una vez almacenada, sino que también pueden reflejar un problema en la recuperación. Distinguieron, entonces, entre la información «disponible» y la «accesible», es decir, la que está almacenada y la que efectivamente se puede recuperar. De acuerdo con esta idea, la recuperación implica una interacción entre un estímulo y un engrama almacenado anteriormente. Por ejemplo, supongamos que escuchamos una canción o percibimos un olor que, sin pretenderlo, nos remonta a un momento anterior de la vida o nos recuerda a una persona en particular. Estos estímulos, que pueden ser externos o generados internamente, pueden activar la conectividad entre engramas, y por ende resultar en la recuperación de memorias (Frankland *et al.*, 2019). En estrecha relación, se reconoce la existencia de engramas silentes, en donde los estímulos posibles no son suficientes para reactivar el engrama asociado a una memoria particular (Kitamura *et al.*, 2017; Roy *et al.*, 2017; Choi *et al.*, 2018; Wright y Dong, 2021;). Así pues, la recuperación depende de la repetición del patrón de conectividad de un engrama, siendo esta repetición activada por un estímulo externo o interno, que quedó relacionado con el engrama durante su codificación. Ahora bien, si la memoria está almacenada en engramas

en sitios diferentes del cerebro, ¿cómo se integran estos fragmentos para recuperar un recuerdo completo? La idea mejor aceptada nuevamente señala al hipocampo como una estructura que almacena mapas, o “índices” de localizaciones corticales específicas, que puede vincular los módulos corticales individuales que se co-activaron durante el evento original, siendo posible que un estímulo decodificado por el hipocampo reactive el panel completo de engramas corticales para recrear una memoria completa (Kitamura *et al*, 2017; DeNardo *et al*, 2019; Goode *et al*, 2020; Dixsaut *et al*, 2021). Sin embargo, es posible que cada recuperación forme un nuevo engrama en el hipocampo, resultando en engramas múltiples o paralelos que se van integrando a la memoria original, como indican estudios que se han realizado sobre memoria asociada al miedo (Goshen *et al*, 2011; Einarsson y Nader, 2012; Cowansage *et al*, 2014; Todd *et al*, 2016; Bayer y Bertoglio, 2020). En particular, este tipo de memoria está también asociada a la amígdala, una región cerebral ubicada en el lóbulo temporal que se encarga principalmente de la modulación de las experiencias emocionales, y participa en la consolidación y la recuperación de la memoria a través de proyecciones hacia el circuito trisináptico (Janak y Tye, 2015; Roesler *et al.*, 2021). Por otra parte, recientes reportes han señalado la participación de una zona ubicada en el tálamo, denominada “núcleo reuniens”, que funciona como una estación de conexión entre la corteza prefrontal y el hipocampo, y que está sincronizada con ambas regiones durante la recuperación de memoria de trabajo espacial (Griffin, 2021; Ferraris *et al*, 2021).

### **Participación de las vías sensoriales en la memoria**

Como se ha señalado anteriormente, las estructuras que participan en los complejos procesos que requiere la memoria son la corteza cerebral y el hipocampo (Preston y Eichenbaum, 2014), sin embargo, otras regiones del cerebro se ven involucradas durante diferentes momentos del proceso global. En primera instancia, los estímulos que se integrarán después en una memoria son recibidos a través de los órganos de los sentidos y

las vías sensoriales, siendo la primera acción del cerebro identificar el objeto mediante asociaciones con conocimientos y memorias previas que ya tenemos almacenadas. En este momento, la atención que ponemos en estos estímulos determina si se formará una memoria permanente del episodio o no (Ricker *et al*, 2018; Madore *et al*, 2020). Por ejemplo, si caminamos en un jardín y observamos unos rosales, lo primero que hacemos es identificar el objeto, en este caso una rosa roja. Inmediatamente podemos asociar las rosas rojas con entornos románticos entre las parejas, y remontarnos a una celebración del día de San Valentín que tenga algún significado especial para nosotros. La información inicial se maneja simultáneamente en varias regiones cerebrales que en este caso procesarán los colores, las formas, el olor y hasta la ubicación donde estamos observando las rosas. Participan estructuras del lóbulo temporal medio (Diana *et al*, 2007), como las zonas corticales entorrinal lateral, entorrinal medial y perririnal, así como la corteza parahipocampal (Davachi, 2006). Esta información se integra en el hipocampo, convirtiéndose en un estímulo que permitirá recuperar el recuerdo (Preston y Eichenbaum, 2014).

### **Patologías asociadas a la pérdida de memoria**

Las enfermedades neurodegenerativas son la principal causa de pérdida de la memoria, pues generan ambientes tóxicos que afectan a las estructuras cerebrales relacionadas con los procesos de la memoria anteriormente presentados. Las más comunes son la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de Parkinson y la Demencia por cuerpos de Lewy. Estos padecimientos neurológicos tienen en común la presencia de proteínas mal plegadas que inicialmente se expresan en algunas neuronas por causas que aún se escapan a la comprensión, y que se dispersan a las neuronas circundantes (Boland *et al*, 2018). Por esta razón se han denominado en conjunto “proteínopatías” (Kovacs, 2017), siendo las más comúnmente involucradas la proteína  $\beta$ -amiloide, la proteína tau, y la proteína  $\alpha$ -sinucleína.

### **Enfermedad de Alzheimer**

La enfermedad de Alzheimer es la causa principal de

demencia en la población humana, en la cual se ve seriamente comprometida la memoria episódica (Warren *et al.*, 2012); es una enfermedad de lenta progresión, desarrollándose silenciosamente por años antes de que aparezcan los síntomas clínicos (Dubois *et al.*, 2016). Se describió por primera vez en 1906, en una paciente de 51 años, y actualmente sabemos que es una neuropatología degenerativa gradual, que involucra la pérdida de memoria, problemas con el razonamiento, la coordinación en la orientación, el lenguaje y las actividades cotidianas (Celis-De la Rosa *et al.*, 2018; Khan *et al.*, 2020). También se presenta depresión, psicosis, apatía, hiperactividad/agitación, y trastornos del sueño (Lyketsos *et al.*, 2011; Scheltens *et al.*, 2021).

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de placas neuríticas y marañas neurofibrilares compuestas principalmente por proteína  $\beta$ -amiloide y proteína tau, que se agregan de manera anormal en el espacio cerebral, causando pérdida de sinapsis y muerte de las neuronas (De-Paula *et al.*, 2012; Khan *et al.*, 2020), produciendo además inflamación por activación de las células gliales, estrés oxidativo y excitotoxicidad (Soria *et al.*, 2019). Tanto la proteína  $\beta$ -amiloide como la proteína tau tienen un comportamiento como priones, lo que les confiere la capacidad de autoreplicarse en células sanas, diseminándose por amplias zonas cerebrales (Soria *et al.*, 2019; Breijyeh y Karaman, 2020).

En México, se ha reportado una incidencia promedio anual para la Enfermedad de Alzheimer de 27.3 por cada mil adultos mayores, siendo más alta en las mujeres que en los hombres (Celis-De la Rosa *et al.*, 2018). Los estados de Aguascalientes, Baja California, Baja California Sur, Campeche y Chiapas están en los primeros cinco lugares de mortalidad por esta enfermedad. Se estima que para el año 2050 los casos de Alzheimer se tripliquen, principalmente en países de ingresos bajos y medios (Scheltens *et al.*, 2021).

### Alfa-sinucleinopatías

Estas son un conjunto de enfermedades neurológicas caracterizadas por la acumulación de la proteína  $\alpha$ -sinucleína en las neuronas, que después se libera al espacio cerebral y se disemina

por casi todo el cerebro, afectando por igual neuronas y otros tipos celulares (Fanciulli *et al.*, 2019). Las sinucleinopatías más frecuentes y mejor estudiadas son la Enfermedad de Parkinson y la Demencia por Cuerpos de Lewy (Burré *et al.*, 2018), que son cada vez más comunes en personas menores de 40 años. La Enfermedad de Parkinson es la segunda causa de demencia en la población humana; inicia por la lenta acumulación de  $\alpha$ -sinucleína en las neuronas que sintetizan dopamina, ubicadas en el tallo cerebral, y que progresivamente va causando la muerte de estas neuronas. Las causas precisas de la acumulación inicial de  $\alpha$ -sinucleína son desconocidas, aunque se relacionan con exposición a toxinas medioambientales, uso de drogas, o inflamación cerebral de bajo nivel asociada al proceso normal de envejecimiento y factores hereditarios (Beitz, 2014). Las características clínicas de este padecimiento son los temblores en reposo (los característicos temblores en las manos), inestabilidad de la postura y lentitud excesiva de movimientos (bradicinesia). También es común las manifestaciones de ansiedad, apatía y abulia (Chikatimalla, 2022). En cuanto a las deficiencias en la memoria, es común la incapacidad de recuperar memoria declarativa de corto plazo (considerada como memoria de trabajo), aunque se puede mantener la memoria episódica de largo plazo; sin embargo, pacientes de edad avanzada que han tenido la enfermedad de Parkinson por muchos años también pierden esta memoria (Ding *et al.*, 2015).

La demencia por cuerpos de Lewy se considera la tercera causa de demencia, siendo una patología complicada que cursa con pérdida gradual de la memoria, alucinaciones visuales recurrentes, parkinsonismo, delirio y trastornos severos del sueño (Hershey y Coleman-Jackson, 2019), y por su naturaleza es frecuentemente confundida con la enfermedad de Parkinson. Los cuerpos de Lewy están formados mayoritariamente por proteína  $\alpha$ -sinucleína con conformaciones anormales y patológicas, aunque se han reportado pequeñas cantidades de proteína  $\beta$ -amiloide. Estos depósitos se aglomeran en regiones de la neocorteza, regiones límbicas (hipocampo y áreas asociadas) y tallo cerebral (Donaghy y McKeith, 2014). De acuerdo a la concepción clínica de este padecimiento, a pérdida de memoria observada en los pacientes es

semejante a la descrita para la enfermedad de Parkinson.

Adicionalmente, existen otras situaciones no relacionadas con padecimientos neurodegenerativos, que pueden causar pérdida de alguna modalidad de memoria, como el trauma cráneo-encefálico y la adicción a drogas de abuso, que interfieren con los procesos de la memoria, y a la larga evolucionan a cualquiera de los padecimientos mencionados.

### **Conclusiones y perspectivas**

La memoria es una de las funciones cerebrales más complejas de entender y de analizar, y a pesar de que han surgido metodologías que ahora permiten inclusive activar neuronas específicas dentro de un engrama, las explicaciones funcionales e integradas de esta función aún son elusivas, sobre todo considerando los vericuetos emocionales que se integran en la memoria humana. A pesar de ello, con los modernos abordajes con activación optogenética de células individuales en modelos animales, combinados con los clásicos estudios de conducta, hemos logrado comprender diversos mecanismos que participan en la formación, almacenamiento, recuperación y pérdida de la memoria, aumentando nuestro conocimiento de esta complicada pero fascinante capacidad del cerebro.

---

**Literatura citada**

- Adolphs, R. (2013). The biology of fear. *Current Biology*, 23(2), R79-R93. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.11.055>
- Akers, K. G., Martinez-Canabal, A., Restivo, L., Yiu, A. P., De Cristofaro, A., Hsiang, H. L. L., Wheeler, A. L., Guskjolen, A., Niibori, Y., Shoji, H., Ohira, K., Richards, B. A., Miyakawa, T., Josselyn, S. A., Frankland, P. W. (2014). Hippocampal Neurogenesis Regulates Forgetting During Adulthood and Infancy. *Science*, 344(6184), 598-602. <https://doi.org/10.1126/science.1248903>
- Arlt, S. (2013). Non-Alzheimer's disease-related memory impairment and dementia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(4), 465-473. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.4/sarlt>
- Atkinson, R. C., Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. *Psychology of Learning and Motivation*, 89-195. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60422-3](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60422-3)
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255, 556-559. <https://doi.org/10.1126/science.1736359>