

APRENDIZAJE, MEMORIA Y COGNICIÓN

Por Dra. Marina Snitcofsky

Introducción

La memoria y el aprendizaje han sido objeto de estudio desde tiempos inmemoriales, por el interés por comprender los procesos cerebrales que hacen posible que la información adquirida pueda ser “almacenada” y posteriormente “utilizada”, así como por comprender disfunciones de la memoria, como las amnesias. La memoria es un concepto que resulta abstracto, ya que sugiere algo etéreo, intangible y no localizable. Sin embargo, las neurociencias han avanzado en su estudio y actualmente se conocen muchos detalles acerca de su formación, “almacenamiento” y utilización.

Se llama **aprendizaje** a la exposición del individuo a una nueva experiencia; y **memoria** al proceso a través del cual ese conocimiento adquirido durante el aprendizaje es codificado, almacenado y posteriormente evocado, dejando un trazo duradero en el cerebro (traza o huella mnémica).

La cognición es el conjunto de procesos utilizados para generar comportamientos flexibles y adaptativos en las especies. En los animales suele ser estudiada, principalmente, por comparación con la cognición humana, a través de las disciplinas conocidas como Psicología Comparada y Etología Cognitiva.

Se ha descrito que varios factores pueden afectar negativamente el aprendizaje y el procesamiento cognitivo, como la exposición prolongada al estrés (o distrés), factores que afecten los sentidos y la percepción, factores genéticos, factores ambientales (por ejemplo nutricionales, relacionados con la disponibilidad de energía para el cerebro, o estrés oxidativo). Por otra parte, enfermedades neurodegenerativas como el Síndrome de Disfunción Cognoscitiva y otras demencias seniles, afectan seriamente la capacidad de adquirir nuevos aprendizajes, producen pérdida de los aprendizajes adquiridos previamente (probablemente por afectar la evocación de memorias ya formadas), y alteran mecanismos cognitivos sociales (comunicación social), espaciales (memoria espacial o navegación) y temporales. Se ha obtenido suficiente evidencia como para considerar a las especies canina y felina como excelentes modelos para comprender procesos fisiológicos y patológicos

relacionados con la cognición humana, ya que tanto la fisiología de la formación de las memorias, como la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas seniles que la afectan, son muy semejantes en estas especies.

APRENDIZAJE

Se entiende como aprendizaje a aquellas modificaciones duraderas de ciertas pautas de comportamiento, que ocurren como resultado de la adaptación a los cambios en el medio externo e interno. No siempre resulta sencillo establecer una discriminación clara entre aprendizaje y memoria. Se ha propuesto la existencia de mecanismos a nivel celular y molecular, particularmente a nivel de las sinapsis, que actuarían como soporte morfológico y fisiológico de los procesos de aprendizaje y formación de memorias (Teoría Sináptica de la Memoria).

Todos aquellos mecanismos que se encuentren involucrados en la modificación de conductas preexistentes o en la adquisición de nuevas conductas, pueden considerarse como mecanismos de aprendizaje. También se puede definir al aprendizaje como el primer contacto con una información novedosa, y por lo tanto, el primer paso en la formación de una memoria.

Los distintos tipos de aprendizaje se pueden clasificar según si son de tipo asociativo o no asociativo.

Aprendizaje No asociativo

Este tipo de aprendizaje se produce un cambio en la conducta como resultado de la exposición a un único estímulo. Por ejemplo cuando el individuo es expuesto a un estímulo novedoso en forma repetida o continuada, se produce un cambio en su respuesta comportamental hacia ese estímulo. A diferencia del aprendizaje asociativo (ver más adelante), en el cual se asocian dos o más estímulos, en el aprendizaje no asociativo la modificación de la conducta del individuo se produce por la mera presencia del estímulo único, sin que éste se asocie a ningún otro.

- Habitación: es el tipo de aprendizaje más elemental y sencillo. Se expresa comportamentalmente como una disminución en la probabilidad de presentación de una respuesta (o bien una disminución en la intensidad de esta respuesta) ante la presentación de un estímulo moderado, que no genera *per se* ninguna consecuencia evidente para el individuo (ni positiva ni negativa). La disminución o desaparición de la respuesta expresada previamente, se produce por la presentación reiterada del mismo estímulo -o de uno similar- (ver *figura 1*), y no se debe a una adaptación del receptor sensorial, ni a saturación o fatiga, ni a una lesión del mismo.

La habitación es un mecanismo fundamental en la adaptación de un organismo a su ambiente, ya que todo organismo se encuentra expuesto a una multitud de estímulos, contribuiría a organizar las respuestas comportamentales ante la multiplicidad de estímulos existentes en el ambiente, sobre todo frente a aquellos que resulten irrelevantes.

- Sensibilización: es un proceso “contrario” a la habitación, a través del cual se produce un aumento en la probabilidad de respuesta a un estímulo, o un aumento en la intensidad de esta respuesta, debido a la presentación del mismo estímulo o de otro estímulo similar (ver *figura 1*). El estímulo sensibilizante es, en general, desagradable, aversivo o nocivo, o bien es percibido por el individuo como un estímulo potencialmente peligroso. Se considera un aprendizaje no asociativo porque no resulta de la asociación específica entre dos estímulos particulares, ya que un estímulo sensibilizante modifica la respuesta a una amplia variedad de estímulos relacionados. Por ello, la sensibilización, a diferencia de la habitación, es inespecífica, ya que el animal no queda sensibilizado solamente al estímulo específico, sino a muchos otros semejantes o relacionados, lo que implica una disminución inespecífica del umbral de respuesta.

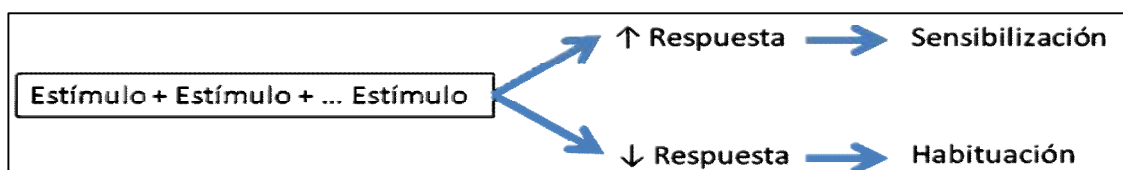


Figura 1: esquematización de los procesos de sensibilización y habitación

Aprendizaje Asociativo: involucra el establecimiento de una relación (asociación) entre estímulos; es el que se supone que le permite al animal “anticipar” las consecuencias del propio comportamiento. Por ejemplo, los aprendizajes por condicionamiento son aprendizajes asociativos, y se subclasifican en condicionamiento clásico y operante o instrumental:

- **Condicionamiento clásico o Pavloviano:** Consiste en la presentación de un estímulo condicionante (EC) neutro o indiferente para el sujeto, que es pareado temporalmente con otro estímulo no condicionante (NC), que normalmente desencadena una respuesta de tipo motor. Luego de una serie de repeticiones o refuerzos, el EC logra evocar por sí solo la respuesta motora, sin necesidad de que sea presentado el NC. El ejemplo fundacional de este tipo de condicionamiento es el experimento de Pavlov, utilizando el reflejo de salivación del perro doméstico, que ocurre por la presencia de una sustancia comestible (NC) dentro de su boca (ver *Figura 2*).

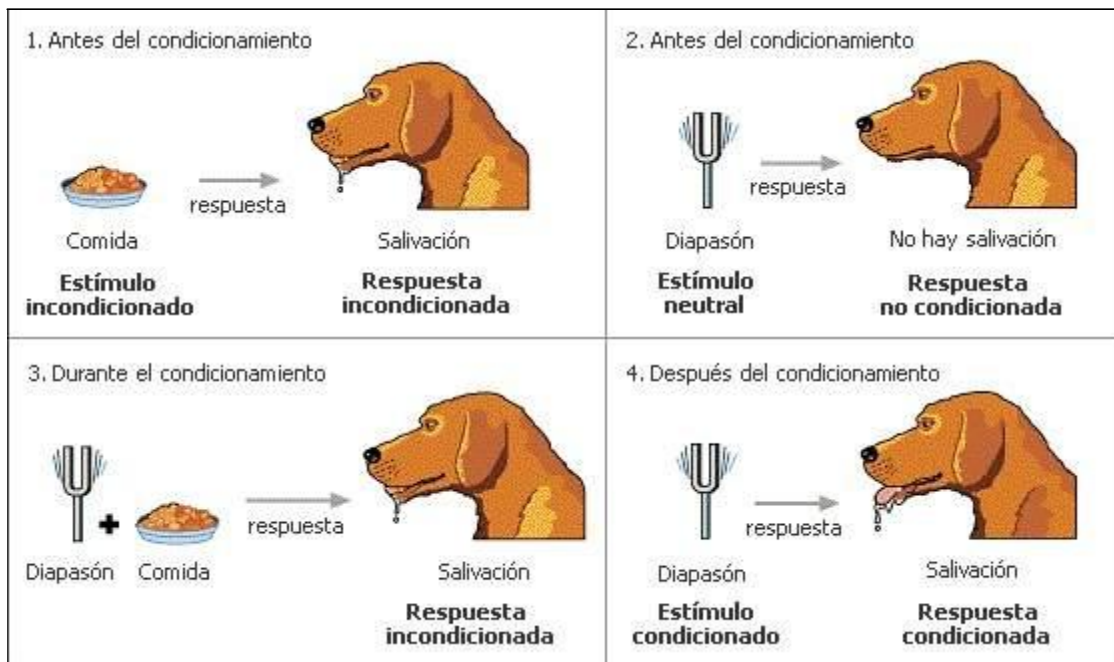


Figura 2: Representación del condicionamiento clásico a través del experimento de Pavlov (tomado de Enciclopedia Encarta. Microsoft Corporation®)

Este tipo de aprendizaje presenta todas las características de la memoria, ya que puede reforzarse, extinguirse o modificarse. En el condicionamiento clásico el organismo aprende que los eventos del entorno

anticipan la ocurrencia de un estímulo. El condicionamiento clásico puede ser considerado una consecuencia automática y primitiva de ciertas asociaciones.

- **Condicionamiento instrumental u operante.** El estímulo incondicionado (denominado refuerzo) se administra inmediatamente después de la respuesta, es decir, de manera contingente con la respuesta comportamental. Esta contingencia es producto de la actividad del animal que “aprende la consecuencia de sus actos”. En el condicionamiento instrumental, el individuo aprende cuál de sus acciones produce o evita la ocurrencia del refuerzo, siendo más complejo que el condicionamiento clásico y permitiendo al individuo “sacar conclusiones de sus actos”.

Un ejemplo famoso de este tipo de condicionamiento es la caja de Skinner, en la que el animal aprende a obtener una recompensa presionando una tecla o palanca. El individuo debe realizar una determinada acción para obtener una recompensa o evitar un estímulo desagradable. Se basa en “la necesidad de satisfacer un requerimiento interno, motivación propia o pulsión (“*trieb*”)” (hambre, sed, exploración, agresión, libido) que lleva al individuo a iniciar una conducta de búsqueda evidenciada por una actividad locomotora exacerbada, apareciendo una sucesión de pautas motoras incondicionadas (por ej., escarbar, rascar, oler, empujar, masticar), hasta encontrar un estímulo adecuado que permita satisfacer la necesidad previamente existente (como la búsqueda de alimento en la caja de Skinner). En una segunda forma de condicionamiento operante, se presenta un estímulo externo desagradable, que puede ser evitado con determinada pauta motora (evitación activa o por refuerzo negativo). En otros casos, el individuo puede evitar el estímulo desagradable si deja de realizar un patrón de conducta propia de su especie, como dejar de explorar el ambiente o de comer (evitación pasiva).

El condicionamiento instrumental, a su vez, se subdivide en tres categorías:

- 1) Condicionamiento por recompensa (o reforzamiento positivo): un refuerzo apetitivo aumenta la probabilidad o intensidad de los comportamientos con los cuales es contingente.

2) Condicionamiento aversivo (o por castigo): un estímulo aversivo o desagradable (un estímulo doloroso, por ejemplo), disminuye la probabilidad o intensidad del comportamiento con el que es contingente.

3) Condicionamiento de evitación (o reforzamiento negativo): se administra un refuerzo aversivo en ausencia de una cierta respuesta, pero es omitido o demorado cuando se manifiesta esa respuesta. Por ejemplo: aprender a presionar una palanca para evitar un choque eléctrico.

- 1) Conducta A + refuerzo positivo - \uparrow expresión Conducta A
- 2) Conducta B + estímulo aversivo/castigo - \downarrow expresión Conducta B
- 3) Sin Conducta C + estímulo aversivo/castigo - \uparrow expresión Conducta C
Conducta C + sin estímulo aversivo/castigo

Figura 3: Esquemmatización de los tipos de condicionamiento operante

MEMORIA

La memoria es considerada una representación interna de una experiencia comportamental, codificada espacio-temporalmente en circuitos neuronales.

La “traza de memoria” se entiende, en términos neuronales, como una modificación de las conexiones sinápticas en los circuitos relacionados con la representación de las experiencias, que generan variaciones en la capacidad de transmisión sináptica, así como desarrollo o facilitación de nuevas vías. No existen “moléculas de la memoria” sino mecanismos moleculares que permiten dichas modificaciones.

La información codificada de una memoria puede asociarse con otras memorias codificadas en otros circuitos, a través de áreas de asociación. Así se van estableciendo memorias más complejas, algunas veces completamente nuevas, constituyendo el cuerpo de conocimientos.

El objetivo del estudio de las regiones cerebrales y los mecanismos moleculares que intervienen en el aprendizaje y en el desarrollo de memorias,

es la mejor comprensión de la fisiología del comportamiento y de la fisiopatología de las enfermedades que cursan con alteraciones cognitivas, como el Síndrome de Disfunción Cognoscitiva (SDC) y otros síndromes confusionales seniles.

Clasificación de Memorias desde un punto de vista temporal (duración):

- Memoria de muy corta duración, inmediata, de trabajo u operante (uSTM del inglés “*ultra short-term memory*” o “*working memory*”): es de duración muy breve, manteniendo la información disponible en forma transitoria para su utilización inmediata; puede permitir que la mayor parte de las características percibidas en un determinado momento, sean integradas para crear una imagen completa de la situación, reteniéndolas de esa manera durante un tiempo que puede ser muy corto (segundos a algunos minutos).
- Memoria de corta duración (STM, del inglés “*short-term memory*”): dura minutos a horas y es muy vulnerable a ser interferida o interrumpida.
- Memoria de larga duración (LTM, del inglés “*long-term memory*”): tiene un curso temporal de días, semanas, meses o años.
- Memoria perdurable: puede durar toda la vida

Actualmente se acepta que, si bien algunas memorias pueden sufrir una transformación desde una memoria reciente hacia un recuerdo perdurable (LTM), las memorias de corta duración (STM) y los diferentes niveles de memorias de larga duración (LTM) no estarían necesariamente encadenados ni secuencial ni mecanísticamente. El hecho de que algunas drogas bloqueen selectivamente la STM o la LTM, sugiere que ambos fenómenos (al menos para algunas memorias) se basan en procesos independientes pero que actúan en paralelo. La formación de LTM es dependiente de síntesis proteica en las primeras horas de la consolidación (ver más adelante) y en los estadios más tardíos de la consolidación, que llevan a memorias que pueden perdurar durante toda la vida, involucrando la interacción de múltiples sistemas cerebrales, por ejemplo reorganizando y estabilizando conexiones.

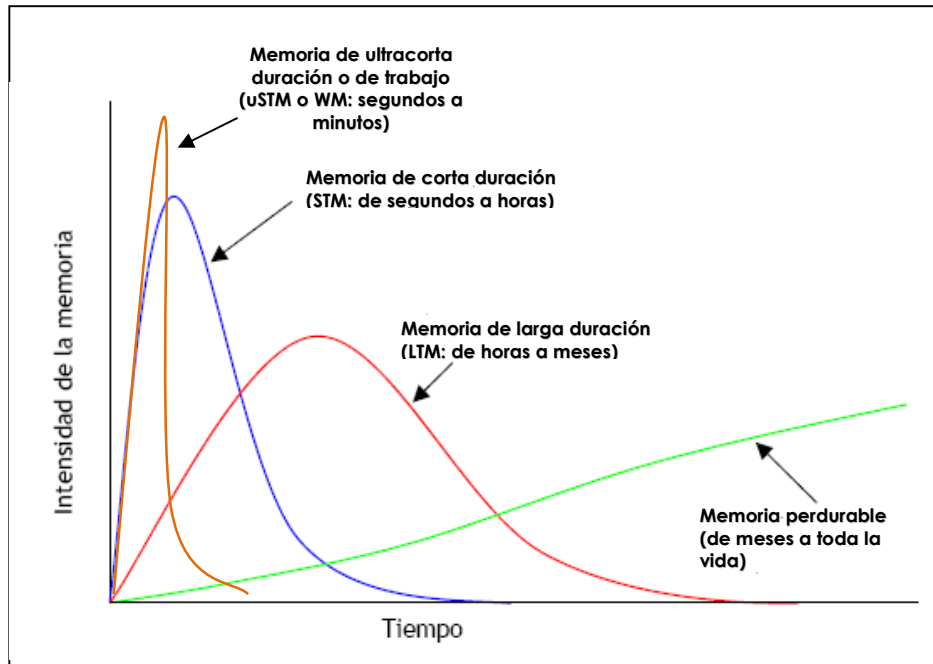


Figura 4: Clasificación de la memoria según duración: memoria de ultracorta duración (uSTM o WM: segundos a minutos), memoria de corta duración (STM; segundos a horas), memoria de larga duración (LTM; horas a meses) y memoria perdurable (de meses a toda la vida). (Modificado de McGaugh, 2000).

Clasificación de la memoria según su contenido:

- Memoria no declarativa, implícita o procedural: Conforman la mayoría de los aprendizajes en animales no humanos y también en humanos. Involucra aprendizajes motores, perceptuales, de procedimientos y de reglas. Estas memorias conllevan cambios en las habilidades y facilitan las respuestas apropiadas ante un estímulo, por medio de la práctica, dado que involucran habilidades motoras y de percepción. El desempeño cambia como resultado de la práctica, pero sin tener un acceso consciente a los eventos previos. Son memorias bastante rígidas y se encuentran firmemente conectadas con las condiciones en las cuales ocurrió el aprendizaje, que puede ser asociativo o no asociativo. Ejemplos de este tipo de memoria son las asociadas a las aversiones preferencias gustativas, y a las habilidades motoras. Estas memorias no dependerían de la integridad estructural de la corteza temporal, ya que son evocadas en forma inconsciente.

La memoria emocional es una categoría especial dentro de las memorias implícitas, dedicada al almacenamiento de la información acerca del significado emocional de los eventos. La formación de una memoria emocional

incluye estructuras del llamado “Sistema Límbico” y sus conexiones: la amígdala, el hipocampo, parte de los ganglios basales y las cortezas relacionadas.

Dentro de las memorias no declarativas se incluyen los aprendizajes asociativos, es decir los condicionamientos, que ya se han descrito.

- Memoria declarativa o explícita: es la memoria de lugares, eventos, hechos y conocimiento de individuos u objetos. Depende de la integridad del lóbulo temporal. Esta memoria es evocada con un esfuerzo consciente, e incluye la asociación de múltiples piezas de información. Es altamente flexible. En seres humanos se suele dividir en *memoria episódica* y *semántica*. La primera, según Tulving, hace referencia al conocimiento de eventos vividos por el individuo y ligados a contextos temporales y espaciales específicos. Por otro lado, la *memoria semántica*, se refiere a conceptos y significados; se considera propia de los seres humanos y hasta el momento no pudo ser demostrada en animales no humanos.

Las memorias declarativas responden al cuándo, cómo y dónde, asociados a un determinado evento. Anatómicamente requieren de la existencia de centros de asociación como hipocampo, amígdala y cortezas asociadas a la corteza temporal en general, así como de otras cortezas asociativas y del diencéfalo. Es un ejemplo de este tipo de memorias, la memoria espacial, que se relaciona con la capacidad de adquirir y retener asociaciones de las características del ambiente, lo que permite al individuo desenvolverse en el espacio y tomar decisiones referentes al mismo. Este tipo de memoria requiere de múltiples mecanismos especializados en codificar, almacenar y recuperar información acerca de rutas, configuraciones y localizaciones espaciales.

Las memorias declarativas, que durante un tiempo se consideraron exclusivas del ser humano, han podido estudiarse en animales no humanos gracias al desarrollo de pruebas específicas. Al igual que las no declarativas, estas memorias pueden subdividirse según si las mismas presentan o no fenómenos de asociación. Se consideran asociativas cuando el aprendizaje consiste en establecer una relación entre algún objeto externo y el espacio circundante entre dos objetos (en cuanto a su ubicación o características), o

cuando se trata de navegación espacial. Estas memorias representan mecanismos similares u homólogos a los de las memorias declarativas en humanos. Son ejemplos de este tipo de memorias: el reconocimiento de objetos novedosos colocados en ambientes familiares, el reconocimiento de modificaciones en la ubicación espacial de objetos familiares y la solución de laberintos. Por supuesto, esta clasificación no es exhaustiva ni cerrada, ya que, por ejemplo, algunos tipos de aprendizaje, incluyen varias de estas formas de memoria.

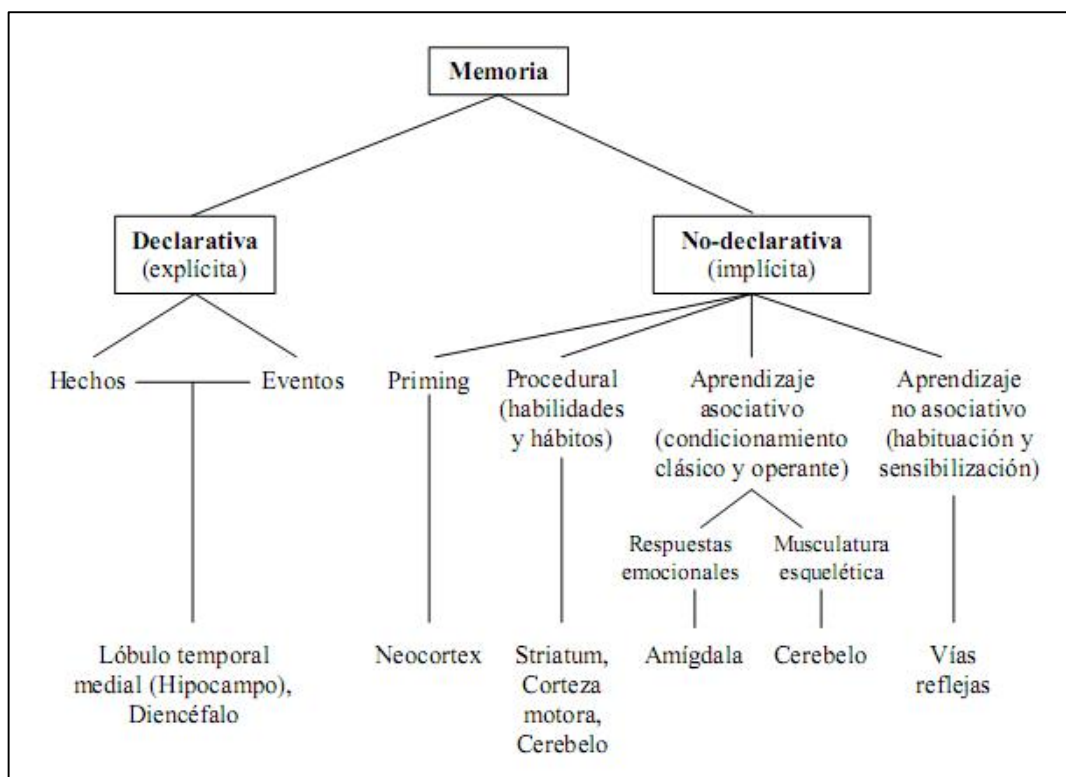


Figura 5: Distintos sistemas de memorias y sus estructuras cerebrales asociadas. Las memorias pueden ser clasificadas como declarativa (explícita) y no-declarativa (implícita o procedural). Cada sistema se sustenta en distintas estructuras del cerebro. (Modificado de Squire y Knowlton).

Para esbozar una clasificación general de las memorias, en la siguiente tabla (modificada de Quillfeldt J. [comunicación personal, 2001] y de McGaugh, se resumen los criterios de clasificación antes descritos, y algunos ejemplos en perros y gatos:

MEMORIA	Subtipo	Ejemplos	Ejemplos
No declarativa o implícita	No asociativa	Habitación	Habitación a la manipulación
		Sensibilización	Sensibilización a los ruidos fuertes
		Impronta	Impronta homo o heteroespecífica
	Asociativa	Condicionamiento clásico	Miedo condicionado Respuesta condicionada al sonido del timbre
		Condicionamiento operante	Aprendizaje por reforzamiento (obediencia básica) Condicionamiento aversivo
Declarativa o explícita	No asociativa	Habitación a un nuevo contexto	Habitación a un ambiente (nueva casa, consultorio, bañadero)
	Asociativa	Memoria espacial	Reconocimiento del camino para volver a la casa
		Memoria de objetos	Reconocimiento de un objeto (pelota, juguete)

Tabla 1: clasificación de las memorias

Fases de la memoria:

El proceso de formación de una memoria se puede dividir, para su estudio o descripción, en etapas o fases, aunque estas se solapen en parte (ver *Figura 6*):

A) **Adquisición:** Exposición a nuevas experiencias, adquisición de conocimientos nuevos, primer contacto con la información, experiencia o circunstancia. Esta información nueva adquirida requerirá ser codificada y luego almacenada. Empíricamente, el inicio de la fase de adquisición coincide con el comienzo del entrenamiento en alguna tarea comportamental.

Actualmente se acepta el modelo “paralelo”, en el cual la consolidación comenzaría poco después del inicio de la adquisición, prolongándose más allá de ésta, hasta por un período de varias horas (ver *Figura 6*).

B) Consolidación: Esta etapa involucra procesos a partir de los cuales se almacena la representación de (al menos parte de) la información recientemente adquirida, a través de una codificación de la misma. Durante el período de consolidación ocurren cambios estructurales y moleculares, que generan una traza de memoria, lo que implica que existen cambios químicos, físicos y estructurales como un aumento en la arborización de las dendritas (terminales pre-sinápticas), plasticidad sináptica, aumento en la sensibilidad o el número de receptores en la membrana post-sináptica, aumento en la liberación de neurotransmisores, cambios en la señalización intracelular, expresión de genes y síntesis de proteínas.

Esta traza, huella mnémica o engrama es, en un principio, relativamente inestable durante el proceso de consolidación, y puede ser modulada e influenciada por factores externos o internos. A través de los procesos de codificación (“almacenamiento”) mencionados se va volviendo más estable y resistente a la influencia de interferencias, y más perdurable (de larga duración), requiriendo para ello la síntesis de nuevas proteínas.

C) Evocación: es el proceso de recordar, que hace posible el utilizar la “memoria almacenada”. La evocación se puede manifestar por un cambio de comportamiento, que confirma que hubo una adquisición, es decir, evidencia la existencia de un aprendizaje y la formación de una memoria. La memoria puede ser evaluada por la observación del desempeño comportamental en el momento de la evocación. Empíricamente, la etapa de evocación coincide con la sesión de prueba o *test* de la tarea comportamental.

Ha sido propuesto que, durante esta etapa, tendría lugar el proceso de reconsolidación, durante el cual la memoria podría reforzarse o modificarse. Constituye un periodo donde la memoria se labiliza, y puede ser alterada o transformada cuando es evocada, siendo susceptible a los mecanismos de extinción o reconsolidación.

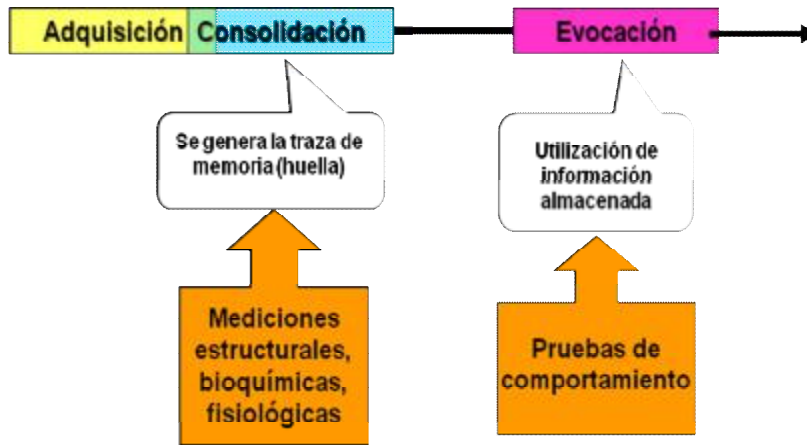


Figura 6: esquematización de las fases de la memoria, sus procesos asociados y la manera de estudiarlos.

Estudio y análisis de la memoria:

Debido a que la memoria y su formación constituyen procesos complejos, para evidenciar la existencia de una memoria se puede:

- 1) Evaluar el desempeño comportamental durante la fase de evocación: si se observan modificaciones comportamentales, esto podrá deberse a que existió un aprendizaje y la consiguiente formación de memoria; y/o
- 2) Analizar mecanismos de formación de la traza de memoria: a través de la medición de los cambios biofísicos, bioquímicos y estructurales en los centros cerebrales involucrados, evidenciables a través de métodos complementarios de imagenología funcional (RMNf, PET o SPECT cerebral), técnicas de electrofisiología, biología celular y molecular, o utilizando procedimientos quirúrgicos y/o farmacológicos.

1) Pruebas comportamentales para evaluar memoria:

La memoria y el aprendizaje pueden ser estudiados en distintos niveles de organización y complejidad. En el nivel mayor de organización, se estudia el comportamiento de un individuo, es decir la expresión comportamental del proceso mnémico. Este nivel involucra el estudio de las grandes fases que estructuran y constituyen un proceso de memoria: adquisición, consolidación, evocación (y extinción o reconsolidación). Para corroborar la existencia de memoria de determinada tarea, se evalúa la evocación de la misma ("La única prueba de que existe retención es cuando se manifiesta el recuerdo", William James, 1872).

Las tareas comportamentales utilizadas para estudiar aprendizaje y memoria, evalúan las modificaciones observables en el comportamiento después de la exposición a una experiencia nueva. Se basan en paradigmas de adquisición de comportamientos no naturales (por ejemplo apretar un botón o palanca), de supresión de respuestas innatas (por ejemplo inhibir el ladrido, o la exploración, o el arañado de superficies), o de expresión de pautas de comportamiento normal, en contextos específicos (por ejemplo, sentarse ante el orden, traer el juguete ante el pedido del propietario); y comprenden las siguientes etapas:

a) **Sesión entrenamiento**, que puede ser en una única sesión o constar de varias sesiones, en la/s que el individuo deberá adquirir la información o conocimiento nuevo. Además del proceso de adquisición, comienza en esta etapa la consolidación temprana de la información adquirida.

b) **Sesión de prueba o test**, que también puede consistir en una única sesión o más de una, en las/s que se evalúa la capacidad de evocación de la información adquirida durante el entrenamiento. El animal es expuesto a la misma tarea después de un determinado tiempo, y se miden los mismos índices comportamentales que en la sesión de entrenamiento. Comparando estos índices, se evalúa la formación de memoria (a través de evidenciar el proceso de evocación).

2) Estudios estructurales y bioquímicos de la huella mnémica

Las bases neuroanatómicas, neurobioquímicas y neurofisiológicas que subyacen a los procesos de aprendizaje y formación de memorias pueden estudiarse a distintos niveles de organización, con distintos enfoques: fisiológico, anatómico (estructuras cerebrales), microanatómico (vías neurales, circuitos neuronales), histológico, celular, y molecular.

Nivel Anatómico: Hipocampo.

En el cerebro de los mamíferos, el hipocampo ha sido uno de los focos tradicionales de la investigación en neurociencias. Su rol en la formación de memorias, especialmente de larga duración, y en la ubicación espacial, tienen hoy apoyo universal en el ámbito científico. Su nombre deriva de la similitud de su anatomía con el hipocampo marino. La anatomía del hipocampo fue

descrita por primera vez por Santiago Ramón y Cajal alrededor del 1900. Las subzonas del hipocampo se encuentran organizadas en una estructura laminar. Existen distintos subtipos celulares, siendo las neuronas piramidales las mayoritarias y las que forman gran parte de la capa llamada *stratum pyramidale*. Las neuronas piramidales cuentan con un árbol dendrítico apical y otro basal, que determinan dos regiones denominadas *stratum radiatum* y *stratum oriens*, respectivamente.

La formación hipocámpica es uno de los componentes más relevante involucrado en la formación de memorias, particularmente en algunas LTM. Es una estructura fundamental para la formación de memorias declarativas y su rol en la adquisición y formación de la memoria espacial en animales ha sido ampliamente investigado.

La transmisión sináptica excitatoria en el hipocampo se debe principalmente al neurotransmisor glutamato. Tanto las neuronas principales (piramidales), como las aferencias y eferencias son glutamatérgicas.

Nivel celular/sináptico: función de las neuronas y de sus conexiones

Al nivel celular, el estudio de la memoria consiste en evaluar la función de cada neurona y de sus conexiones.

Donald Hebb, 1949, fue el primero en postular que la memoria podría comprender subsistemas de almacenamiento temporal de la información, dependientes de circuitos reverberantes y de cambios estructurales en las neuronas. Este concepto sigue actualmente en vigencia: la hipótesis postula que la memoria se establecería por coincidencia de actividad neuronal, es decir que, cuando dos neuronas que hacen sinapsis están activas simultáneamente, puede ocurrir que la “fuerza de la conexión sináptica aumente” y permanezca así por largo tiempo, “conservando la memoria de aquella coincidencia”.

Electrofisiológicamente se han encontrado dos tipos de fenómenos que podrían estar asociados a los mecanismos del aprendizaje y la memoria a nivel sináptico: la potenciación prolongada (LTP, del inglés “*long-term potentiation*”) y la depresión prolongada (LTD, del inglés “*long-term depression*”).

Las formas de plasticidad sináptica como LTP y LTD presentes en el hipocampo, han sido investigadas minuciosamente y, fue en esta estructura

donde se descubrió la capacidad neuronal para desarrollar estas formas de plasticidad.

La LTP tiene características que la hacen atractiva como uno de los mecanismos que el cerebro, en especial el hipocampo, usaría para formar y, posiblemente almacenar por cierto tiempo, diversas memorias, especialmente declarativas y espaciales.

Nivel molecular: referido a los eventos bioquímicos y biofísicos intracelulares o sinápticos

Estos eventos son evidenciables a través de técnicas de biología molecular, y comprenden:

a- Neurotransmisores/neurorreceptores: sistemas involucrados en la formación de memorias, que se ven afectados en enfermedades neurodegenerativas, que cursan con alteraciones cognitivas, por ejemplo:

SISTEMA DE NEUROTRANSMISIÓN	NEURODEGENERACIÓN (SDC, Alzheimer)	POSIBLE TRATAMIENTO
Colinérgico muscarínico	Déficit de acetilcolina (ACh)	Inhibidores de acetilcolinesterasa (IACHasa)
Glutamatérgico	Exceso de glutamato: excitotoxicidad, mayor producción de radicales libres	Antagonistas NMDA, antioxidantes, vasodilatadores cerebrales
Dopaminérgico	Déficit de dopamina (DA) y mayor actividad MAO	Inhibidores de la MAO _B (IMAO _B)
Noradrenérgico	Déficit de noradrenalina (NA)	Agonistas adrenérgicos centrales
Serotoninérgico	Déficit de serotonina (5HT)	Antagonistas 5HT ₁ presináptico

Tabla II: sistemas de neurotransmisión y su relación con los mecanismos etiopatogénicos de las enfermedades neurodegenerativas.

Se describen a continuación los neurotransmisores y sus neurorreceptores que son de mayor interés para este capítulo, ya que son los que se ha demostrado que se encuentran principalmente involucrados en el aprendizaje, el procesamiento de la información y la formación de memorias.

Acetilcolina

La ACh es una molécula de estructura sencilla y su síntesis se realiza en los terminales axónicos en un paso, donde la colina (de la dieta) es transferida a un grupo acetilo provisto por la Acetil-CoA, gracias a la enzima colina-acetil

transferasa (ChAT). Cuando es liberada al espacio sináptico desde el terminal colinérgico que la contiene, su acción es regulada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE), la cual hidroliza a la acetilcolina en colina y acetato. Es decir que el fin de la acción de la ACh, a diferencia de otros neurotransmisores pequeños, no es a través de la recaptación, sino de su degradación. Los productos de degradación son recaptados por el terminal y pueden reutilizarse para la síntesis del neurotransmisor.

En líneas generales, el sistema colinérgico central está constituido por grandes subsistemas: el sistema septo-hipocámpico que proyecta del *septum* medial al hipocampo, que modularía la plasticidad sináptica en esa estructura y que pareciera ser esencial para la formación de memorias; las neuronas de proyección del núcleo basal magnocelular que proyectan hacia amígdala y corteza; y el tálamo límbico que recibe aferencias colinérgicas del núcleo tegmental latero-dorsal.

La acción del neurotransmisor liberado por estos terminales axónicos es compleja y está íntimamente ligada a los procesos de aprendizaje y memoria, mediando la actividad de la red neuronal, posiblemente a través de modular la excitabilidad de las membranas neuronales y, más específicamente, mediando las oscilaciones de los ritmos de frecuencia theta, vitales para estos procesos cognitivos.

La relación de la ACh con las funciones cognitivas tiene una larga historia, y ha sido exaltada por el descubrimiento de que, en la enfermedad de Alzheimer, en el ser humano, y en su enfermedad homóloga en caninos y felinos, el Síndrome de Disfunción Cognoscitiva, el sistema colinérgico central se encuentra notablemente deteriorado. Tanto en humanos como en roedores, existe una disminución en el número de neuronas colinérgicas y de receptores muscarínicos, así como en la eficacia de sus agonistas, asociada al envejecimiento. Además, la relación entre el deterioro del sistema colinérgico y el empeoramiento de las funciones cognitivas ha sido investigada desde mucho tiempo atrás. Sin embargo, aun quedan por dilucidar varios aspectos en relación con las acciones centrales del sistema colinérgico.

Receptores colinérgicos (RACHM)

En general, se ha asignado a los RACHM centrales un efecto modulador o regulador, más que un efecto directo en la neurotransmisión. La activación de los receptores muscarínicos se traduce principalmente en la activación de proteínas G, que desencadenan cascadas de fosforilación de proteínas, mediadas por proteína quinasas; esas cascadas activan procesos que pueden facilitar el establecimiento de plasticidad sináptica. Es por esto que se ha sugerido que la transmisión colinérgica muscarínica es necesaria en los procesos de formación de memorias, especialmente en la consolidación. Sabemos que los RACHM, principalmente los postsinápticos, modulan positivamente los procesos de aprendizaje y la formación de memorias, en tareas dependientes de hipocampo.

Glutamato

El glutamato es un aminoácido con amplia distribución en el SNC, que media la mayor parte de la neurotransmisión excitatoria rápida. Se almacena en vesículas sinápticas y es liberado por exocitosis dependiente del Ca^{2+} . Es considerado como el neurotransmisor excitatorio por excelencia y, como tal, es el principal mediador de la información sensorial, la coordinación motora, la emoción y el aprendizaje, incluyendo la formación de la memoria y su evocación.

Los receptores glutamatérgicos ionotrópicos han sido divididos según su capacidad de unir agonistas selectivos:

- Receptores AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasol propiónico), RAMPA.
- Receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), RNMDA.
- Receptores KA (Kainato), RKA.

A continuación se detallarán las funciones de los RNMDA, por ser los que mayor relevancia poseen en relación a la formación de memorias y a la etiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas que cursan con deterioro cognitivo.

Receptores NMDA (RNMDA)

Como ya se dijo, los receptores glutamatérgicos ionotrópicos median transmisión sináptica excitatoria rápida en el SNC. En particular, los RNMDA intervienen en plasticidad sináptica, en procesos cognitivos dependientes del hipocampo relacionados con esa plasticidad y en la transmisión nociceptiva.

Por otra parte, los RNMDA han sido involucrados en la etiología de diferentes enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas, en el ser humano, como Parkinson y Alzheimer, así como también en el Síndrome de Disfunción Cognoscitiva en caninos y felinos. La reducción de su actividad protegería a las neuronas del daño excitotóxico.

RNMDA en aprendizaje y memoria

Los RNMDA son considerados esenciales para la plasticidad en el hipocampo y para la formación de memorias. La plasticidad dependiente de RNMDA permitiría a las neuronas generar las asociaciones entre estímulos durante el aprendizaje asociativo, por ejemplo en el condicionamiento.

La activación de receptores NMDA en estructuras cerebrales como el hipocampo y la corteza parece mejorar el aprendizaje y la memoria.

Activación del RNMDA

El RNMDA se diferencia de otros canales ligando-dependientes ya que cuando la membrana está hiperpolarizada, con un potencial inferior a -50 mV (potenciales de membrana de reposo), el Mg^{2+} extracelular bloquea el canal en forma dependiente de voltaje. Es decir que para que se abra el canal, deberá removerse el Mg^{2+} . Se considera, entonces, que el RNMDA actúa como un detector de coincidencia a nivel molecular, ya que su canal iónico sólo se abre cuando la presencia del ligando (principalmente glutamato) ocurre en forma concomitante con la despolarización de la membrana postsináptica. La concentración de Mg^{2+} extracelular es suficiente para abolir el flujo de iones a través del receptor, aun en presencia de los ligandos glutamato y glicina. A medida que la célula post-sináptica resulta lo suficientemente despolarizada (por activación de RANPA u otros neuroreceptores, a través de los cuales entra Na^+), aumentaría el potencial post-sináptico excitatorio; la afinidad entre el Mg^{2+} y su sitio de unión se debilita y el bloqueo se vuelve ineficaz.

b- Segundos mensajeros:

Se ha demostrado que durante la consolidación de la memoria es necesaria la regulación de la transcripción génica, mediada por factores de transcripción como CREB (*Cyclic AMP Response Element Binding protein*, o proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc), que son activados a través de cascadas de fosforilación por proteín-quinasas, como CaMKII (*Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II*, proteín-kinasa dependiente de calcio/calmodulina):

La activación de los RNMDA antes descrita, lleva entonces a la apertura del canal catiónico incorporado en la molécula, que es permeable, no sólo a Na^+ y K^+ , sino que es particularmente permeable a Ca^{2+} . El influjo de Ca^{2+} a la espina dendrítica, dispara la activación de diferentes proteín-quinasas dependientes del Ca^{2+} ; entre ellas, las más relevantes son la CaMKII (proteín-kinasa dependiente de Calcio-Calmodulina) y la PKC (proteín-kinasa dependiente de Ca^{2+}). Estas proteín-quinasas actúan fosforilando otras proteínas intracelulares, como factores de transcripción (por ejemplo, CREB). Se ha propuesto que estas cascadas de reacciones bioquímicas son las responsables de modificar la eficacia sináptica a través del aumento de la conductancia de los receptores AMPA o a través de la incorporación de más receptores AMPA en la membrana de la espina dendrítica, por transporte de los mismos hacia la membrana, como se grafica en la *Figura 7*, aunque hay otros mecanismos adicionales postulados. Al aumentar la concentración de dichos receptores en este compartimiento, la misma cantidad de neurotransmisor que antes provocaba la respuesta basal, ahora producirá una respuesta aumentada. Este es uno de los mecanismos propuestos para la LTP.

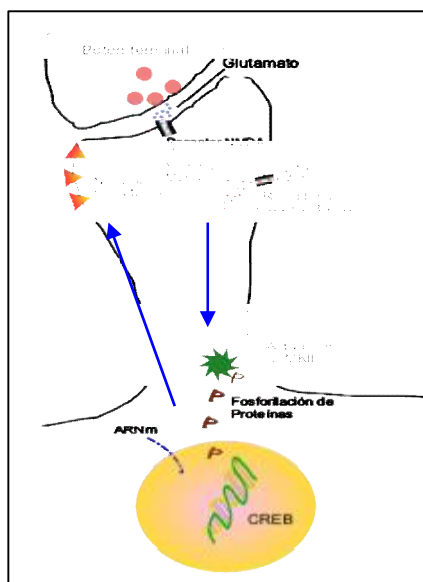


Figura 7: Cascadas de señalización intracelular dependientes de RNMDA, relacionadas con el aumento de la eficacia sináptica, por reclutamiento de RAMPA hacia la membrana post-sináptica..

COGNICIÓN

“La diferencia entre la mente del hombre y de los animales superiores, grande como es, sin duda es una cuestión de grado y no de clase” (Darwin, 1871)

La cognición se refiere a la capacidad de adquirir y procesar información a partir de la comprensión de señales del entorno, para crear nuevo conocimiento a partir del preexistente. Se define como cognición, o procesos cognitivos superiores, a aquellos procesos mentales ligados al aprendizaje, el procesamiento de la información, la formación de memorias y otras funciones ejecutivas superiores como ciertas “operaciones” mentales (reconocer, categorizar, clasificar, discriminar, diferenciar, seleccionar, orientarse en el espacio y recordar lugares, medir y pautar el tiempo). Estas funciones cognitivas dependen principalmente de la actividad de la corteza frontal y prefrontal.

Los individuos, de cualquier especie, utilizan mecanismos cognitivos cuando son capaces de resolver un problema nuevo basándose en el procesamiento de información pre-existente obtenida por otras experiencias. Es decir, que se reconoce como regulado por un proceso cognitivo superior, a todo aquel comportamiento que no puede explicarse apropiadamente por la mera asociación de estímulos (aprendizaje asociativo) o el “ensayo y error”. Por ejemplo, respecto a la capacidad de razonamiento, ésta puede ser presumida si el individuo muestra una solución, a través de un comportamiento adecuado, y en forma inmediata, ante la presentación de un problema al que es enfrentado por primera vez, y para el cual no ha sido previamente entrenado (Premack 1995).

La cognición animal es objeto de estudio de la psicología comparada, estando fuertemente influenciada por la etología, la ecología del comportamiento y la psicología evolucionista. Esta disciplina tiene por principal objetivo la comprensión de los procesos emocionales, cognitivos y motivacionales de la mente animal.

Las funciones cognitivas que han sido hasta ahora demostradas, en la mayoría de las especies de mamíferos superiores, son:

- a. Atención
- b. Aprendizaje y Memoria
- c. Categorización o clasificación, discriminación o diferenciación, selección
- d. Reconocimiento o navegación espacial
- e. Uso de herramientas
- f. Razonamiento: Según Glock, 2009, los animales son seres racionales ya que actúan en función de motivos que pueden ser comprendidos objetivamente, y que el animal es sensible a estas razones o motivos.
- g. Resolución de problemas: involucrando razonamiento abstracto, más allá del ensayo y error o la mera asociación de estímulos.
- h. Toma de decisiones
- i. Comunicación y "lenguaje" o cognición social.
- j. Temporalidad: capacidad de medir el tiempo.

A excepción del uso de herramientas, en los caninos y felinos domésticos se ha demostrado la presencia de todas las funciones cognitivas antes mencionadas. No se ha podido demostrar, y aún es un tema de controversia en el ámbito científico, si los animales poseen o no autoconciencia y "teoría de la mente".

Los estudios sobre cognición animal se centran en la observación de la conducta, ante determinado estímulo o prueba, que permite hacer inferencias sobre los procesos mentales o de pensamiento que subyacen a esas respuestas comportamentales. Estas investigaciones han dado lugar a diversos paradigmas experimentales, que pretenden estudiar diversos procesos cognitivos como: percepción, atención, motivación, memoria, formación de conceptos, razonamiento y comunicación o cognición social en las especies animales. En general, el estudio de la cognición animal tiene como objetivo el conocimiento de la conducta animal, y a través de estudios comparativos, se pretende conocer también la evolución de la cognición humana.

Respecto al razonamiento inferencial, se ha probado que el perro, cuando está buscando un juguete en un “ensayo de dos opciones”, es capaz de inferir por exclusión, por ejemplo, encontrando el juguete escondido, si ve dónde *no* está escondido.

Otros estudios sobre cognición animal se han centrado en el pensamiento, investigando la formación de conceptos perceptuales, ya que se sabe que los animales pueden organizar la percepción de los estímulos en categorías, y responder a un estímulo que pertenezca a una categoría determinada (fenómeno llamado “categorización”).

Respecto a la cognición social, reportes recientes indican que los caninos, que poseen gran complejidad en sus relaciones sociales y en la comunicación que las mantiene, son capaces de entender señales visuales, auditivas y olfativas de larga distancia, incluso cuando éstas provienen de individuos de otra especie (humano, por ejemplo). A partir de la comunicación entre individuos, sea entre animales de la misma especie, o entre el perro (o gato) y su propietario, por ejemplo, los animales son capaces de formar un “mapa mental” o “mapeo rápido”, lo que les permite hacer deducciones o inferencias acerca de la localización de objetos, o inclusive acerca del nombre de objetos nuevos, aún sin haberlo aprendido de antemano. Un experimento que ha sido validado consiste en entrenar a un perro para que reconozca los nombres de varios objetos (juguetes), a partir del mecanismo de condicionamiento operante antes descrito, es decir, otorgándole un reforzamiento positivo por hallar o traer el objeto correspondiente al nombre que se le ha solicitado. Luego se le solicita un nuevo objeto, con un vocablo que le es desconocido. El animal es capaz de reconocer, por el mecanismo de exclusión, que un objeto nuevo tendrá el nombre desconocido que se le ha solicitado. El resultado de este experimento sólo puede ser explicado a través de mecanismos cognitivos, y no solamente por ensayo y error o por mera asociación. Es decir, se pone de manifiesto su capacidad para entender que objetos con características físicas distintas poseen etiquetas (nombres) diferentes; que ha utilizado un mecanismo generalizado de aprendizaje, denominado aprendizaje por exclusión o asociación emergente; y que posee la habilidad para almacenar esta información en la memoria.

Se ha demostrado, además, que los caninos son capaces de utilizar señales humanas para encontrar, por ejemplo, comida o un juguete, a partir de experimentos donde la persona señalaba con alguna parte de su cuerpo (dedo, mano, pie) o con la mirada, el lugar donde estaba escondido el objeto de interés (bocado o juguete). Además, se puso de manifiesto, a partir de algunos de estos ensayos, que los caninos son sensibles al estado atencional de las personas: cuando las personas señalan la ubicación del bocado escondido, se comprobó que los caninos prefieren seguir las indicaciones de aquellas personas que pueden ver o que están atentas al objeto de interés, por sobre aquellas que no pueden verlo (sea porque están de espaldas, o con la cara tapada, o con los ojos vendados). Estos experimentos, llamados “tomas de perspectiva”, involucran tareas donde el animal es capaz de comportarse en función del acceso que tiene la persona que señala a la información pertinente sobre el objeto de interés. También se ha probado que los caninos realizarán comportamientos “prohibidos” (robar o comer un bocado que no le está permitido), si la persona no está mirando.

En base a estos últimos ensayos, algunos autores proponen - aunque esto aún no ha sido del todo aceptado, y es objeto de grandes controversias en el ámbito científico-, que los caninos tendrían una “teoría de la mente”, aunque sea rudimentaria (habilidad para interpretar que otras criaturas también tienen “mente” o conocimiento).

Con certeza podemos decir que existe consenso en asegurar que los caninos y felinos tienen “mente”, o “procesos mentales”, y capacidades cognitivas superiores, que les permiten resolver problemas y realizar inferencias y razonamientos relativamente complejos. Sin embargo, ciertas capacidades cognitivas que posee el ser humano no se han podido demostrar a ciencia cierta en otros animales, y son aún objeto de estudio y de controversias.

Bibliografía consultada

- Alkon, D., Epstein, H., Kuzirian, A., Bennett, M., Nelson, T. (2005). Protein synthesis required for long-term memory is induced by PKC activation on days before associative learning. *PNAS*, 102, 16432-16437.
- Baker J. M., Morath J., Katrina S. Rodzon and Kerry E. Jordan. A shared system of representation governing quantity discrimination in canids. *Frontiers in psychology* (2012), Volume 3, Article 387
- Bliss T.V., and Collingridge G.L., A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361 (1993) 31-9.
- Bliss T.V., and G.L. Collingridge, A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361 (1993) 31-9.
- Borra's D., Ferrer I, and Pumarola M., Age-related Changes in the Brain of the Dog, *Vet Pathol* 36:202–211, 1999
- Bower G.H., and E.R. Hilgard, *Theories of learning* (5th Ed.), New Jersey, 1981.
- Chi-Ping Yin J., Location, location, location: The many addresses of memory formation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 96, pp. 9985–9986, 1999
- Cummings B.J.; et al, The canine as an animal model of human aging and dementia, *Neurobiology of Aging*, Volume 17, Issue 2, March-April 1996, Pages 259-268.
- Delamater A. R. At the Interface of Learning and Cognition: An Associative Learning Perspective. *International Journal of Comparative Psychology*, 2011, 24, 389-411.
- Dog-logic: inferential reasoning in a two-way choice task and its restricted use
- Dudai Y., *The neurobiology of memory. Concepts, findings, trends.*, New York, 1989.
- Ebbinghaus *Memoria: una contribución de la psicología experimental*, 1885.
- Erdohegyi A, Topal J., Viranyi Z., y Miklósi A. *Animal Behaviour*, 2007, 74, 725-737
- Feld M., Locatelli F., Freudenthal R, Merlo E. y Romano A., Bases moleculares de la memoria: ¿qué nos enseña el cangrejo?, *Revista Química Viva*, Volumen 2, Número 2, septiembre de 2003 www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar
- Hans-Johann Glock. Can animals act for reasons? *Inquiry: An Interdisciplinary Journal of Philosophy*. 2009. Vol. 52, Issue 3, 232-254
- Horowitz A. Theory of mind in dogs? Examining method and concept. *Learn Behav* (2011) 39:314–317
- Izquierdo I., C. da Cunha, R. Rosat, D. Jerusalinsky, M.B. Ferreira, and J.H. Medina, Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behav Neural Biol* 58 (1992) 16-26
- James W., *Principios de Psicología*, 1890
- Johnson N.A., *Rediscovering Biology: Molecular to global perspectives*, chap. Neurobiology. Online Textbook <http://www.learner.org/channel/courses/biology/textbook/index.html>
- Kandel Eric R., *Principios de Neurociencia*, cap. 62 “Learning and memory” y cap. 63 “Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality”, p1227-1277, Ed. McGraw Hill, 2001
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM 2000. *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, New York. ISBN 0-8385-7701-6
- Kessels, R. P. C., De Haan, E. H. F., Kapelle, L. J., & Postma, L. J. (2001). Varieties of human spatial memory: A meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Research Reviews*, 35, 295-303.
- Lakatos G., Gácsi M, Topál J, Miklósi A. Comprehension and utilisation of pointing gestures and gazing in dog–human communication in relatively complex situations. *Anim Cogn* 2011
- LeDoux JE. Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res*. 1993 Dec 20;58(1-2):69-79.

- Lorenz K.Z., *The foundations of ethology*, New York, 1981.
- Lorenz, K. *Evolución y modificación de la conducta*. (1972) Siglo XXI Eds. Buenos Aires. Argentina. ISBN 968-23-0208-0
- Mackintosh N.J., *Conditioning and associative learning*, Oxford, 1983.
- Maier N.R.F., and T.C. Schneirla, *Principles of animal psychology*, New York, 1964.
- Maldonado H., *La memoria animal. Adquisición, persistencia y olvido*, Buenos Aires, 2008.
- Marc Hauser. *Mentes salvajes: ¿Qué piensan los animales?* Granica. 2000
- McBain, C. J. y Mayer, M. L. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function *Physiol Rev* July 1, 1994 74:(3) 723-760
- McGaugh, J.L., (2000) Memory, a Century of Consolidation. *Science*, 287, 248-251
- Miklósi A. y Szabó D. Modelling behavioural evolution and cognition in canines: Some problematic issues. *The Japanese Journal of Animal Psychology* (2012)
- Milner B. , Squire L.R., and Kandel E.R., Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 20 (1998) 445-68.
- Milner B., L.R. Squire, and E.R. Kandel, Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 20 (1998) 445-68.
- Overall K. L. *That Dog Is Smarter Than You Know: Advances in Understanding Canine Learning, Memory, and Cognition*. Topics in Companion Animal Medicine. 2011
- Pavlov I.P., *Conditioned reflexes. An investigation of physiological activity of the cerebral cortex.*, London, 1927.
- Pongrácz P., Gácsi M., Hegedüs D., Péter A., Miklósi A. Test sensitivity is important for detecting variability in pointing comprehension in canines. In press
- Premack, D., & Premack, A. J. *The mind of an ape* (1st ed.). New York: Norton.1983.
- Quillfeldt, J., Zanata, M., Schmitz, P., Quevedo, J., Schaeffer, E., De Lima, J., Medina, J., Izquierdo, I. (1996) Different Brain Areas are involved in memory expression at different times from training. *Neurobiology of Learning and Memory*, 66, 97-101.
- R. Dingledine, K. Borges, D. Bowie, and S.F. Traynelis, The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 51 (1999) 7-61.
- Roberts W. y Macpherson K. Theory of mind in dogs: is the perspective-taking task a good test? *Learn Behav* (2011) 39:303–305
- Skinner B.F., *The behavior of organisms*, New York, 1938.
- Squire L.R., Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 99 (1992) 195-231.
- Squire L.R., Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 99 (1992) 195-231.
- Squire L.R., Zola-Morgan S, and Chen K.S., Human amnesia and animal models of amnesia: performance of amnesic patients on tests designed for the monkey. *Behav Neurosci* 102 (1988) 210-21.
- Squire, L.R., Hamann, S., & Knowlton, B. (1994) Dissociable learning and memory systems of the brain. *Behavioral and Brain Sciences*. 17., 422-423.
- Tarpay R.M., *Basic principles of learning.*, Glenview, Ill, 1975.
- Thiel C.M., Huston J.P., and Schwarting R.K, Hippocampal acetylcholine and habituation learning. *Neuroscience* 85 (1998) 1253-62.
- Thorpe W.H., *Learning and instinct in animals*. Cambridge, 1956.
- Udell M. A. R., Dorey N.R. y Wynne C. D. L. Can your dog read your mind? Understanding the causes of canine perspective taking. *Learn Behav* (2011) 39:289–302
- Virányi Z. & Range F. Evaluating the logic of perspective-taking experiments. *Learn Behav* (2011) 39:306–309

APRENDIZAJE, MEMORIA Y COGNICIÓN

Por Dra. Marina Snitcofsky

Introducción

La memoria y el aprendizaje han sido objeto de estudio desde tiempos inmemoriales, por el interés por comprender los procesos cerebrales que hacen posible que la información adquirida pueda ser “almacenada” y posteriormente “utilizada”, así como por comprender disfunciones de la memoria, como las amnesias. La memoria es un concepto que resulta abstracto, ya que sugiere algo etéreo, intangible y no localizable. Sin embargo, las neurociencias han avanzado en su estudio y actualmente se conocen muchos detalles acerca de su formación, “almacenamiento” y utilización.

Se llama **aprendizaje** a la exposición del individuo a una nueva experiencia; y **memoria** al proceso a través del cual ese conocimiento adquirido durante el aprendizaje es codificado, almacenado y posteriormente evocado, dejando un trazo duradero en el cerebro (traza o huella mnémica).

La cognición es el conjunto de procesos utilizados para generar comportamientos flexibles y adaptativos en las especies. En los animales suele ser estudiada, principalmente, por comparación con la cognición humana, a través de las disciplinas conocidas como Psicología Comparada y Etología Cognitiva.

Se ha descrito que varios factores pueden afectar negativamente el aprendizaje y el procesamiento cognitivo, como la exposición prolongada al estrés (o distrés), factores que afecten los sentidos y la percepción, factores genéticos, factores ambientales (por ejemplo nutricionales, relacionados con la disponibilidad de energía para el cerebro, o estrés oxidativo). Por otra parte, enfermedades neurodegenerativas como el Síndrome de Disfunción Cognoscitiva y otras demencias seniles, afectan seriamente la capacidad de adquirir nuevos aprendizajes, producen pérdida de los aprendizajes adquiridos previamente (probablemente por afectar la evocación de memorias ya formadas), y alteran mecanismos cognitivos sociales (comunicación social), espaciales (memoria espacial o navegación) y temporales. Se ha obtenido suficiente evidencia como para considerar a las especies canina y felina como excelentes modelos para comprender procesos fisiológicos y patológicos

relacionados con la cognición humana, ya que tanto la fisiología de la formación de las memorias, como la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas seniles que la afectan, son muy semejantes en estas especies.

APRENDIZAJE

Se entiende como aprendizaje a aquellas modificaciones duraderas de ciertas pautas de comportamiento, que ocurren como resultado de la adaptación a los cambios en el medio externo e interno. No siempre resulta sencillo establecer una discriminación clara entre aprendizaje y memoria. Se ha propuesto la existencia de mecanismos a nivel celular y molecular, particularmente a nivel de las sinapsis, que actuarían como soporte morfológico y fisiológico de los procesos de aprendizaje y formación de memorias (Teoría Sináptica de la Memoria).

Todos aquellos mecanismos que se encuentren involucrados en la modificación de conductas preexistentes o en la adquisición de nuevas conductas, pueden considerarse como mecanismos de aprendizaje. También se puede definir al aprendizaje como el primer contacto con una información novedosa, y por lo tanto, el primer paso en la formación de una memoria.

Los distintos tipos de aprendizaje se pueden clasificar según si son de tipo asociativo o no asociativo.

Aprendizaje No asociativo

Este tipo de aprendizaje se produce un cambio en la conducta como resultado de la exposición a un único estímulo. Por ejemplo cuando el individuo es expuesto a un estímulo novedoso en forma repetida o continuada, se produce un cambio en su respuesta comportamental hacia ese estímulo. A diferencia del aprendizaje asociativo (ver más adelante), en el cual se asocian dos o más estímulos, en el aprendizaje no asociativo la modificación de la conducta del individuo se produce por la mera presencia del estímulo único, sin que éste se asocie a ningún otro.

- Habitación: es el tipo de aprendizaje más elemental y sencillo. Se expresa comportamentalmente como una disminución en la probabilidad de presentación de una respuesta (o bien una disminución en la intensidad de esta respuesta) ante la presentación de un estímulo moderado, que no genera *per se* ninguna consecuencia evidente para el individuo (ni positiva ni negativa). La disminución o desaparición de la respuesta expresada previamente, se produce por la presentación reiterada del mismo estímulo -o de uno similar- (ver *figura 1*), y no se debe a una adaptación del receptor sensorial, ni a saturación o fatiga, ni a una lesión del mismo.

La habitación es un mecanismo fundamental en la adaptación de un organismo a su ambiente, ya que todo organismo se encuentra expuesto a una multitud de estímulos, contribuiría a organizar las respuestas comportamentales ante la multiplicidad de estímulos existentes en el ambiente, sobre todo frente a aquellos que resulten irrelevantes.

- Sensibilización: es un proceso “contrario” a la habitación, a través del cual se produce un aumento en la probabilidad de respuesta a un estímulo, o un aumento en la intensidad de esta respuesta, debido a la presentación del mismo estímulo o de otro estímulo similar (ver *figura 1*). El estímulo sensibilizante es, en general, desagradable, aversivo o nocivo, o bien es percibido por el individuo como un estímulo potencialmente peligroso. Se considera un aprendizaje no asociativo porque no resulta de la asociación específica entre dos estímulos particulares, ya que un estímulo sensibilizante modifica la respuesta a una amplia variedad de estímulos relacionados. Por ello, la sensibilización, a diferencia de la habitación, es inespecífica, ya que el animal no queda sensibilizado solamente al estímulo específico, sino a muchos otros semejantes o relacionados, lo que implica una disminución inespecífica del umbral de respuesta.

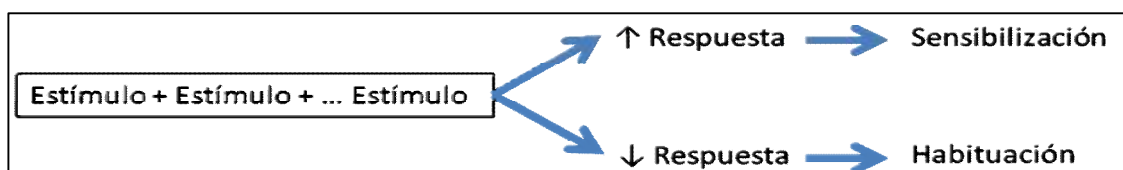


Figura 1: esquematización de los procesos de sensibilización y habitación

Aprendizaje Asociativo: involucra el establecimiento de una relación (asociación) entre estímulos; es el que se supone que le permite al animal “anticipar” las consecuencias del propio comportamiento. Por ejemplo, los aprendizajes por condicionamiento son aprendizajes asociativos, y se subclasifican en condicionamiento clásico y operante o instrumental:

- **Condicionamiento clásico o Pavloviano:** Consiste en la presentación de un estímulo condicionante (EC) neutro o indiferente para el sujeto, que es pareado temporalmente con otro estímulo no condicionante (NC), que normalmente desencadena una respuesta de tipo motor. Luego de una serie de repeticiones o refuerzos, el EC logra evocar por sí solo la respuesta motora, sin necesidad de que sea presentado el NC. El ejemplo fundacional de este tipo de condicionamiento es el experimento de Pavlov, utilizando el reflejo de salivación del perro doméstico, que ocurre por la presencia de una sustancia comestible (NC) dentro de su boca (ver *Figura 2*).

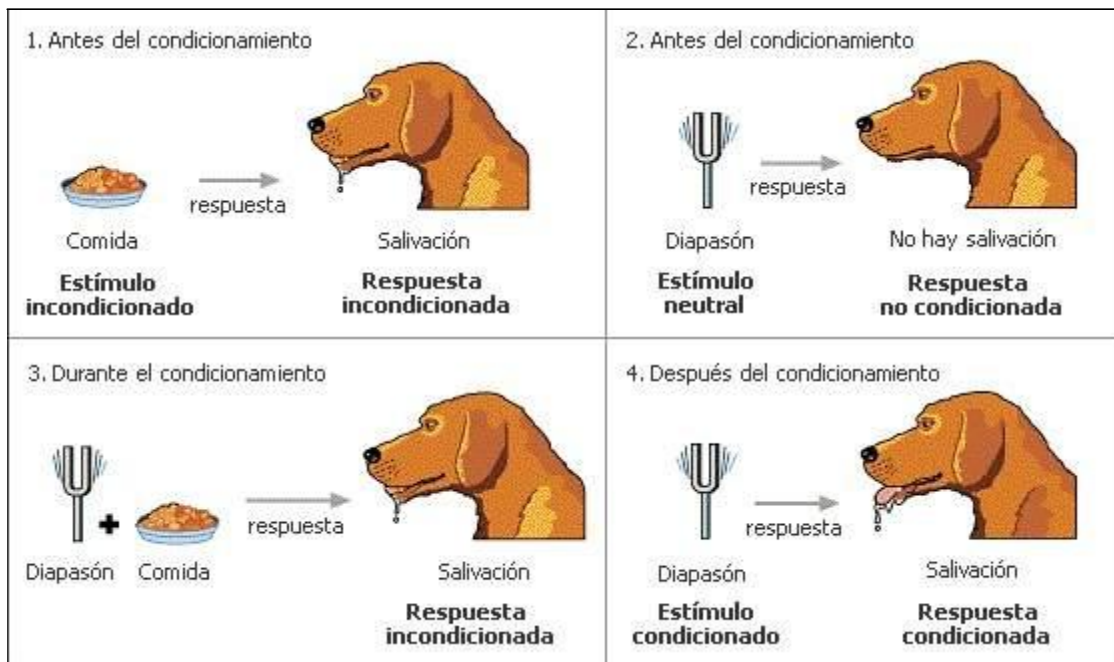


Figura 2: Representación del condicionamiento clásico a través del experimento de Pavlov (tomado de Enciclopedia Encarta. Microsoft Corporation®)

Este tipo de aprendizaje presenta todas las características de la memoria, ya que puede reforzarse, extinguirse o modificarse. En el condicionamiento clásico el organismo aprende que los eventos del entorno

anticipan la ocurrencia de un estímulo. El condicionamiento clásico puede ser considerado una consecuencia automática y primitiva de ciertas asociaciones.

- **Condicionamiento instrumental u operante.** El estímulo incondicionado (denominado refuerzo) se administra inmediatamente después de la respuesta, es decir, de manera contingente con la respuesta comportamental. Esta contingencia es producto de la actividad del animal que “aprende la consecuencia de sus actos”. En el condicionamiento instrumental, el individuo aprende cuál de sus acciones produce o evita la ocurrencia del refuerzo, siendo más complejo que el condicionamiento clásico y permitiendo al individuo “sacar conclusiones de sus actos”.

Un ejemplo famoso de este tipo de condicionamiento es la caja de Skinner, en la que el animal aprende a obtener una recompensa presionando una tecla o palanca. El individuo debe realizar una determinada acción para obtener una recompensa o evitar un estímulo desagradable. Se basa en “la necesidad de satisfacer un requerimiento interno, motivación propia o pulsión (“*trieb*”)” (hambre, sed, exploración, agresión, libido) que lleva al individuo a iniciar una conducta de búsqueda evidenciada por una actividad locomotora exacerbada, apareciendo una sucesión de pautas motoras incondicionadas (por ej., escarbar, rascar, oler, empujar, masticar), hasta encontrar un estímulo adecuado que permita satisfacer la necesidad previamente existente (como la búsqueda de alimento en la caja de Skinner). En una segunda forma de condicionamiento operante, se presenta un estímulo externo desagradable, que puede ser evitado con determinada pauta motora (evitación activa o por refuerzo negativo). En otros casos, el individuo puede evitar el estímulo desagradable si deja de realizar un patrón de conducta propia de su especie, como dejar de explorar el ambiente o de comer (evitación pasiva).

El condicionamiento instrumental, a su vez, se subdivide en tres categorías:

- 1) Condicionamiento por recompensa (o reforzamiento positivo): un refuerzo apetitivo aumenta la probabilidad o intensidad de los comportamientos con los cuales es contingente.

2) Condicionamiento aversivo (o por castigo): un estímulo aversivo o desagradable (un estímulo doloroso, por ejemplo), disminuye la probabilidad o intensidad del comportamiento con el que es contingente.

3) Condicionamiento de evitación (o reforzamiento negativo): se administra un refuerzo aversivo en ausencia de una cierta respuesta, pero es omitido o demorado cuando se manifiesta esa respuesta. Por ejemplo: aprender a presionar una palanca para evitar un choque eléctrico.

- 1) Conducta A + refuerzo positivo - \uparrow expresión Conducta A
- 2) Conducta B + estímulo aversivo/castigo - \downarrow expresión Conducta B
- 3) Sin Conducta C + estímulo aversivo/castigo - \uparrow expresión Conducta C
Conducta C + sin estímulo aversivo/castigo

Figura 3: Esquemmatización de los tipos de condicionamiento operante

MEMORIA

La memoria es considerada una representación interna de una experiencia comportamental, codificada espacio-temporalmente en circuitos neuronales.

La “traza de memoria” se entiende, en términos neuronales, como una modificación de las conexiones sinápticas en los circuitos relacionados con la representación de las experiencias, que generan variaciones en la capacidad de transmisión sináptica, así como desarrollo o facilitación de nuevas vías. No existen “moléculas de la memoria” sino mecanismos moleculares que permiten dichas modificaciones.

La información codificada de una memoria puede asociarse con otras memorias codificadas en otros circuitos, a través de áreas de asociación. Así se van estableciendo memorias más complejas, algunas veces completamente nuevas, constituyendo el cuerpo de conocimientos.

El objetivo del estudio de las regiones cerebrales y los mecanismos moleculares que intervienen en el aprendizaje y en el desarrollo de memorias,

es la mejor comprensión de la fisiología del comportamiento y de la fisiopatología de las enfermedades que cursan con alteraciones cognitivas, como el Síndrome de Disfunción Cognoscitiva (SDC) y otros síndromes confusionales seniles.

Clasificación de Memorias desde un punto de vista temporal (duración):

- Memoria de muy corta duración, inmediata, de trabajo u operante (uSTM del inglés “*ultra short-term memory*” o “*working memory*”): es de duración muy breve, manteniendo la información disponible en forma transitoria para su utilización inmediata; puede permitir que la mayor parte de las características percibidas en un determinado momento, sean integradas para crear una imagen completa de la situación, reteniéndolas de esa manera durante un tiempo que puede ser muy corto (segundos a algunos minutos).
- Memoria de corta duración (STM, del inglés “*short-term memory*”): dura minutos a horas y es muy vulnerable a ser interferida o interrumpida.
- Memoria de larga duración (LTM, del inglés “*long-term memory*”): tiene un curso temporal de días, semanas, meses o años.
- Memoria perdurable: puede durar toda la vida

Actualmente se acepta que, si bien algunas memorias pueden sufrir una transformación desde una memoria reciente hacia un recuerdo perdurable (LTM), las memorias de corta duración (STM) y los diferentes niveles de memorias de larga duración (LTM) no estarían necesariamente encadenados ni secuencial ni mecanísticamente. El hecho de que algunas drogas bloqueen selectivamente la STM o la LTM, sugiere que ambos fenómenos (al menos para algunas memorias) se basan en procesos independientes pero que actúan en paralelo. La formación de LTM es dependiente de síntesis proteica en las primeras horas de la consolidación (ver más adelante) y en los estadios más tardíos de la consolidación, que llevan a memorias que pueden perdurar durante toda la vida, involucrando la interacción de múltiples sistemas cerebrales, por ejemplo reorganizando y estabilizando conexiones.

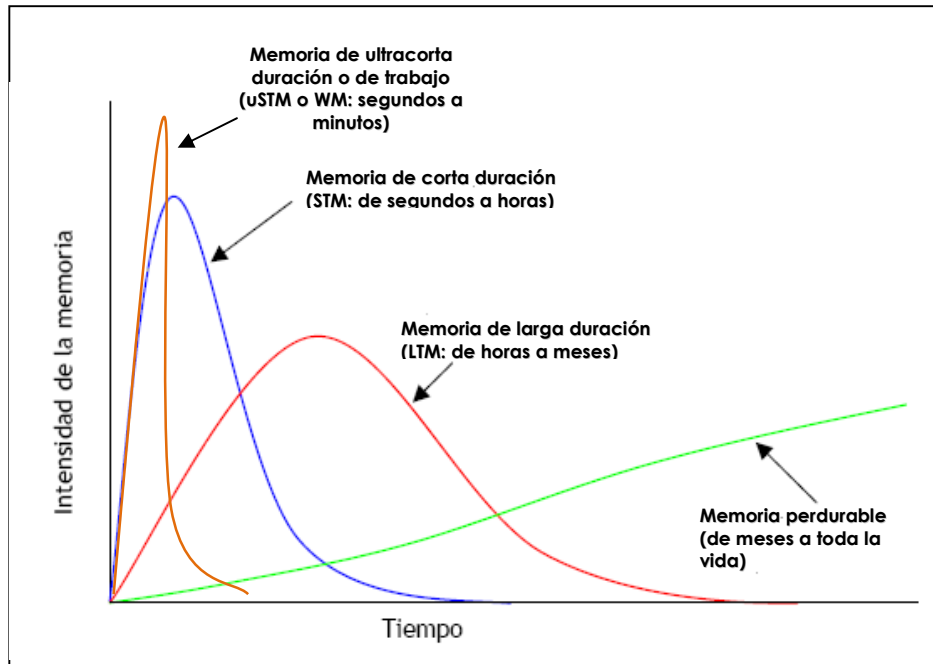


Figura 4: Clasificación de la memoria según duración: memoria de ultracorta duración (uSTM o WM: segundos a minutos), memoria de corta duración (STM; segundos a horas), memoria de larga duración (LTM; horas a meses) y memoria perdurable (de meses a toda la vida). (Modificado de McGaugh, 2000).

Clasificación de la memoria según su contenido:

- Memoria no declarativa, implícita o procedural: Conforman la mayoría de los aprendizajes en animales no humanos y también en humanos. Involucra aprendizajes motores, perceptuales, de procedimientos y de reglas. Estas memorias conllevan cambios en las habilidades y facilitan las respuestas apropiadas ante un estímulo, por medio de la práctica, dado que involucran habilidades motoras y de percepción. El desempeño cambia como resultado de la práctica, pero sin tener un acceso consciente a los eventos previos. Son memorias bastante rígidas y se encuentran firmemente conectadas con las condiciones en las cuales ocurrió el aprendizaje, que puede ser asociativo o no asociativo. Ejemplos de este tipo de memoria son las asociadas a las aversiones preferencias gustativas, y a las habilidades motoras. Estas memorias no dependerían de la integridad estructural de la corteza temporal, ya que son evocadas en forma inconsciente.

La memoria emocional es una categoría especial dentro de las memorias implícitas, dedicada al almacenamiento de la información acerca del significado emocional de los eventos. La formación de una memoria emocional

incluye estructuras del llamado “Sistema Límbico” y sus conexiones: la amígdala, el hipocampo, parte de los ganglios basales y las cortezas relacionadas.

Dentro de las memorias no declarativas se incluyen los aprendizajes asociativos, es decir los condicionamientos, que ya se han descrito.

- Memoria declarativa o explícita: es la memoria de lugares, eventos, hechos y conocimiento de individuos u objetos. Depende de la integridad del lóbulo temporal. Esta memoria es evocada con un esfuerzo consciente, e incluye la asociación de múltiples piezas de información. Es altamente flexible. En seres humanos se suele dividir en *memoria episódica* y *semántica*. La primera, según Tulving, hace referencia al conocimiento de eventos vividos por el individuo y ligados a contextos temporales y espaciales específicos. Por otro lado, la *memoria semántica*, se refiere a conceptos y significados; se considera propia de los seres humanos y hasta el momento no pudo ser demostrada en animales no humanos.

Las memorias declarativas responden al cuándo, cómo y dónde, asociados a un determinado evento. Anatómicamente requieren de la existencia de centros de asociación como hipocampo, amígdala y cortezas asociadas a la corteza temporal en general, así como de otras cortezas asociativas y del diencéfalo. Es un ejemplo de este tipo de memorias, la memoria espacial, que se relaciona con la capacidad de adquirir y retener asociaciones de las características del ambiente, lo que permite al individuo desenvolverse en el espacio y tomar decisiones referentes al mismo. Este tipo de memoria requiere de múltiples mecanismos especializados en codificar, almacenar y recuperar información acerca de rutas, configuraciones y localizaciones espaciales.

Las memorias declarativas, que durante un tiempo se consideraron exclusivas del ser humano, han podido estudiarse en animales no humanos gracias al desarrollo de pruebas específicas. Al igual que las no declarativas, estas memorias pueden subdividirse según si las mismas presentan o no fenómenos de asociación. Se consideran asociativas cuando el aprendizaje consiste en establecer una relación entre algún objeto externo y el espacio circundante entre dos objetos (en cuanto a su ubicación o características), o

cuando se trata de navegación espacial. Estas memorias representan mecanismos similares u homólogos a los de las memorias declarativas en humanos. Son ejemplos de este tipo de memorias: el reconocimiento de objetos novedosos colocados en ambientes familiares, el reconocimiento de modificaciones en la ubicación espacial de objetos familiares y la solución de laberintos. Por supuesto, esta clasificación no es exhaustiva ni cerrada, ya que, por ejemplo, algunos tipos de aprendizaje, incluyen varias de estas formas de memoria.

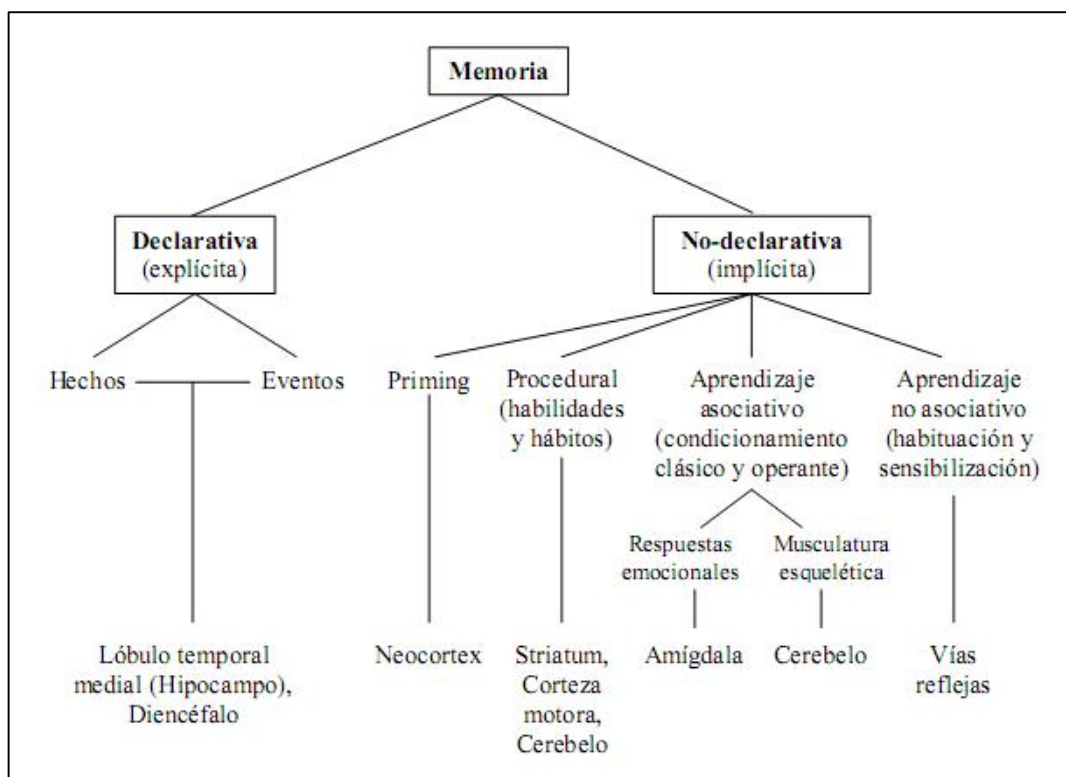


Figura 5: Distintos sistemas de memorias y sus estructuras cerebrales asociadas. Las memorias pueden ser clasificadas como declarativa (explícita) y no-declarativa (implícita o procedural). Cada sistema se sustenta en distintas estructuras del cerebro. (Modificado de Squire y Knowlton).

Para esbozar una clasificación general de las memorias, en la siguiente tabla (modificada de Quillfeldt J. [comunicación personal, 2001] y de McGaugh, se resumen los criterios de clasificación antes descritos, y algunos ejemplos en perros y gatos:

MEMORIA	Subtipo	Ejemplos	Ejemplos
No declarativa o implícita	No asociativa	Habitación	Habitación a la manipulación
		Sensibilización	Sensibilización a los ruidos fuertes
		Impronta	Impronta homo o heteroespecífica
	Asociativa	Condicionamiento clásico	Miedo condicionado Respuesta condicionada al sonido del timbre
		Condicionamiento operante	Aprendizaje por reforzamiento (obediencia básica) Condicionamiento aversivo
Declarativa o explícita	No asociativa	Habitación a un nuevo contexto	Habitación a un ambiente (nueva casa, consultorio, bañadero)
	Asociativa	Memoria espacial	Reconocimiento del camino para volver a la casa
		Memoria de objetos	Reconocimiento de un objeto (pelota, juguete)

Tabla 1: clasificación de las memorias

Fases de la memoria:

El proceso de formación de una memoria se puede dividir, para su estudio o descripción, en etapas o fases, aunque estas se solapen en parte (ver *Figura 6*):

A) **Adquisición:** Exposición a nuevas experiencias, adquisición de conocimientos nuevos, primer contacto con la información, experiencia o circunstancia. Esta información nueva adquirida requerirá ser codificada y luego almacenada. Empíricamente, el inicio de la fase de adquisición coincide con el comienzo del entrenamiento en alguna tarea comportamental.

Actualmente se acepta el modelo “paralelo”, en el cual la consolidación comenzaría poco después del inicio de la adquisición, prolongándose más allá de ésta, hasta por un período de varias horas (ver *Figura 6*).

B) Consolidación: Esta etapa involucra procesos a partir de los cuales se almacena la representación de (al menos parte de) la información recientemente adquirida, a través de una codificación de la misma. Durante el período de consolidación ocurren cambios estructurales y moleculares, que generan una traza de memoria, lo que implica que existen cambios químicos, físicos y estructurales como un aumento en la arborización de las dendritas (terminales pre-sinápticas), plasticidad sináptica, aumento en la sensibilidad o el número de receptores en la membrana post-sináptica, aumento en la liberación de neurotransmisores, cambios en la señalización intracelular, expresión de genes y síntesis de proteínas.

Esta traza, huella mnémica o engrama es, en un principio, relativamente inestable durante el proceso de consolidación, y puede ser modulada e influenciada por factores externos o internos. A través de los procesos de codificación (“almacenamiento”) mencionados se va volviendo más estable y resistente a la influencia de interferencias, y más perdurable (de larga duración), requiriendo para ello la síntesis de nuevas proteínas.

C) Evocación: es el proceso de recordar, que hace posible el utilizar la “memoria almacenada”. La evocación se puede manifestar por un cambio de comportamiento, que confirma que hubo una adquisición, es decir, evidencia la existencia de un aprendizaje y la formación de una memoria. La memoria puede ser evaluada por la observación del desempeño comportamental en el momento de la evocación. Empíricamente, la etapa de evocación coincide con la sesión de prueba o *test* de la tarea comportamental.

Ha sido propuesto que, durante esta etapa, tendría lugar el proceso de reconsolidación, durante el cual la memoria podría reforzarse o modificarse. Constituye un periodo donde la memoria se labiliza, y puede ser alterada o transformada cuando es evocada, siendo susceptible a los mecanismos de extinción o reconsolidación.

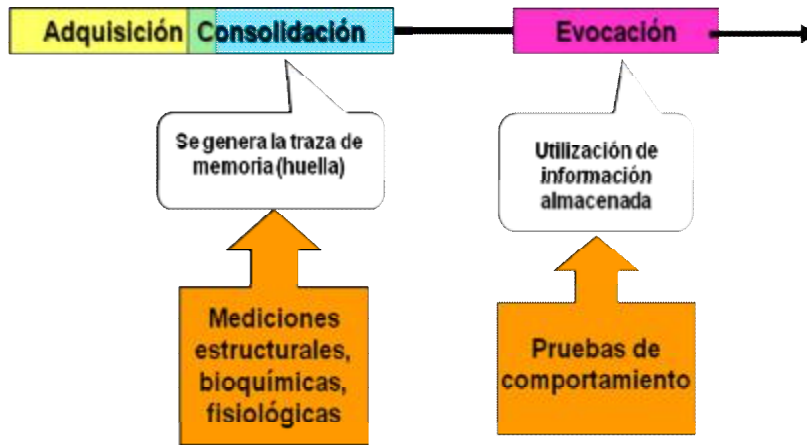


Figura 6: esquematización de las fases de la memoria, sus procesos asociados y la manera de estudiarlos.

Estudio y análisis de la memoria:

Debido a que la memoria y su formación constituyen procesos complejos, para evidenciar la existencia de una memoria se puede:

- 1) Evaluar el desempeño comportamental durante la fase de evocación: si se observan modificaciones comportamentales, esto podrá deberse a que existió un aprendizaje y la consiguiente formación de memoria; y/o
- 2) Analizar mecanismos de formación de la traza de memoria: a través de la medición de los cambios biofísicos, bioquímicos y estructurales en los centros cerebrales involucrados, evidenciables a través de métodos complementarios de imagenología funcional (RMNf, PET o SPECT cerebral), técnicas de electrofisiología, biología celular y molecular, o utilizando procedimientos quirúrgicos y/o farmacológicos.

1) Pruebas comportamentales para evaluar memoria:

La memoria y el aprendizaje pueden ser estudiados en distintos niveles de organización y complejidad. En el nivel mayor de organización, se estudia el comportamiento de un individuo, es decir la expresión comportamental del proceso mnémico. Este nivel involucra el estudio de las grandes fases que estructuran y constituyen un proceso de memoria: adquisición, consolidación, evocación (y extinción o reconsolidación). Para corroborar la existencia de memoria de determinada tarea, se evalúa la evocación de la misma ("La única prueba de que existe retención es cuando se manifiesta el recuerdo", William James, 1872).

Las tareas comportamentales utilizadas para estudiar aprendizaje y memoria, evalúan las modificaciones observables en el comportamiento después de la exposición a una experiencia nueva. Se basan en paradigmas de adquisición de comportamientos no naturales (por ejemplo apretar un botón o palanca), de supresión de respuestas innatas (por ejemplo inhibir el ladrido, o la exploración, o el arañado de superficies), o de expresión de pautas de comportamiento normal, en contextos específicos (por ejemplo, sentarse ante el orden, traer el juguete ante el pedido del propietario); y comprenden las siguientes etapas:

a) **Sesión entrenamiento**, que puede ser en una única sesión o constar de varias sesiones, en la/s que el individuo deberá adquirir la información o conocimiento nuevo. Además del proceso de adquisición, comienza en esta etapa la consolidación temprana de la información adquirida.

b) **Sesión de prueba o test**, que también puede consistir en una única sesión o más de una, en las/s que se evalúa la capacidad de evocación de la información adquirida durante el entrenamiento. El animal es expuesto a la misma tarea después de un determinado tiempo, y se miden los mismos índices comportamentales que en la sesión de entrenamiento. Comparando estos índices, se evalúa la formación de memoria (a través de evidenciar el proceso de evocación).

2) Estudios estructurales y bioquímicos de la huella mnémica

Las bases neuroanatómicas, neurobioquímicas y neurofisiológicas que subyacen a los procesos de aprendizaje y formación de memorias pueden estudiarse a distintos niveles de organización, con distintos enfoques: fisiológico, anatómico (estructuras cerebrales), microanatómico (vías neurales, circuitos neuronales), histológico, celular, y molecular.

Nivel Anatómico: Hipocampo.

En el cerebro de los mamíferos, el hipocampo ha sido uno de los focos tradicionales de la investigación en neurociencias. Su rol en la formación de memorias, especialmente de larga duración, y en la ubicación espacial, tienen hoy apoyo universal en el ámbito científico. Su nombre deriva de la similitud de su anatomía con el hipocampo marino. La anatomía del hipocampo fue

descrita por primera vez por Santiago Ramón y Cajal alrededor del 1900. Las subzonas del hipocampo se encuentran organizadas en una estructura laminar. Existen distintos subtipos celulares, siendo las neuronas piramidales las mayoritarias y las que forman gran parte de la capa llamada *stratum pyramidale*. Las neuronas piramidales cuentan con un árbol dendrítico apical y otro basal, que determinan dos regiones denominadas *stratum radiatum* y *stratum oriens*, respectivamente.

La formación hipocámpica es uno de los componentes más relevante involucrado en la formación de memorias, particularmente en algunas LTM. Es una estructura fundamental para la formación de memorias declarativas y su rol en la adquisición y formación de la memoria espacial en animales ha sido ampliamente investigado.

La transmisión sináptica excitatoria en el hipocampo se debe principalmente al neurotransmisor glutamato. Tanto las neuronas principales (piramidales), como las aferencias y eferencias son glutamatérgicas.

Nivel celular/sináptico: función de las neuronas y de sus conexiones

Al nivel celular, el estudio de la memoria consiste en evaluar la función de cada neurona y de sus conexiones.

Donald Hebb, 1949, fue el primero en postular que la memoria podría comprender subsistemas de almacenamiento temporal de la información, dependientes de circuitos reverberantes y de cambios estructurales en las neuronas. Este concepto sigue actualmente en vigencia: la hipótesis postula que la memoria se establecería por coincidencia de actividad neuronal, es decir que, cuando dos neuronas que hacen sinapsis están activas simultáneamente, puede ocurrir que la “fuerza de la conexión sináptica aumente” y permanezca así por largo tiempo, “conservando la memoria de aquella coincidencia”.

Electrofisiológicamente se han encontrado dos tipos de fenómenos que podrían estar asociados a los mecanismos del aprendizaje y la memoria a nivel sináptico: la potenciación prolongada (LTP, del inglés “*long-term potentiation*”) y la depresión prolongada (LTD, del inglés “*long-term depression*”).

Las formas de plasticidad sináptica como LTP y LTD presentes en el hipocampo, han sido investigadas minuciosamente y, fue en esta estructura

donde se descubrió la capacidad neuronal para desarrollar estas formas de plasticidad.

La LTP tiene características que la hacen atractiva como uno de los mecanismos que el cerebro, en especial el hipocampo, usaría para formar y, posiblemente almacenar por cierto tiempo, diversas memorias, especialmente declarativas y espaciales.

Nivel molecular: referido a los eventos bioquímicos y biofísicos intracelulares o sinápticos

Estos eventos son evidenciables a través de técnicas de biología molecular, y comprenden:

a- Neurotransmisores/neurorreceptores: sistemas involucrados en la formación de memorias, que se ven afectados en enfermedades neurodegenerativas, que cursan con alteraciones cognitivas, por ejemplo:

SISTEMA DE NEUROTRANSMISIÓN	NEURODEGENERACIÓN (SDC, Alzheimer)	POSIBLE TRATAMIENTO
Colinérgico muscarínico	Déficit de acetilcolina (ACh)	Inhibidores de acetilcolinesterasa (IACHasa)
Glutamatérgico	Exceso de glutamato: excitotoxicidad, mayor producción de radicales libres	Antagonistas NMDA, antioxidantes, vasodilatadores cerebrales
Dopaminérgico	Déficit de dopamina (DA) y mayor actividad MAO	Inhibidores de la MAO _B (IMAO _B)
Noradrenérgico	Déficit de noradrenalina (NA)	Agonistas adrenérgicos centrales
Serotoninérgico	Déficit de serotonina (5HT)	Antagonistas 5HT ₁ presináptico

Tabla II: sistemas de neurotransmisión y su relación con los mecanismos etiopatogénicos de las enfermedades neurodegenerativas.

Se describen a continuación los neurotransmisores y sus neurorreceptores que son de mayor interés para este capítulo, ya que son los que se ha demostrado que se encuentran principalmente involucrados en el aprendizaje, el procesamiento de la información y la formación de memorias.

Acetilcolina

La ACh es una molécula de estructura sencilla y su síntesis se realiza en los terminales axónicos en un paso, donde la colina (de la dieta) es transferida a un grupo acetilo provisto por la Acetil-CoA, gracias a la enzima colina-acetil

transferasa (ChAT). Cuando es liberada al espacio sináptico desde el terminal colinérgico que la contiene, su acción es regulada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE), la cual hidroliza a la acetilcolina en colina y acetato. Es decir que el fin de la acción de la ACh, a diferencia de otros neurotransmisores pequeños, no es a través de la recaptación, sino de su degradación. Los productos de degradación son recaptados por el terminal y pueden reutilizarse para la síntesis del neurotransmisor.

En líneas generales, el sistema colinérgico central está constituido por grandes subsistemas: el sistema septo-hipocámpico que proyecta del *septum* medial al hipocampo, que modularía la plasticidad sináptica en esa estructura y que pareciera ser esencial para la formación de memorias; las neuronas de proyección del núcleo basal magnocelular que proyectan hacia amígdala y corteza; y el tálamo límbico que recibe aferencias colinérgicas del núcleo tegmental latero-dorsal.

La acción del neurotransmisor liberado por estos terminales axónicos es compleja y está íntimamente ligada a los procesos de aprendizaje y memoria, mediando la actividad de la red neuronal, posiblemente a través de modular la excitabilidad de las membranas neuronales y, más específicamente, mediando las oscilaciones de los ritmos de frecuencia theta, vitales para estos procesos cognitivos.

La relación de la ACh con las funciones cognitivas tiene una larga historia, y ha sido exaltada por el descubrimiento de que, en la enfermedad de Alzheimer, en el ser humano, y en su enfermedad homóloga en caninos y felinos, el Síndrome de Disfunción Cognoscitiva, el sistema colinérgico central se encuentra notablemente deteriorado. Tanto en humanos como en roedores, existe una disminución en el número de neuronas colinérgicas y de receptores muscarínicos, así como en la eficacia de sus agonistas, asociada al envejecimiento. Además, la relación entre el deterioro del sistema colinérgico y el empeoramiento de las funciones cognitivas ha sido investigada desde mucho tiempo atrás. Sin embargo, aun quedan por dilucidar varios aspectos en relación con las acciones centrales del sistema colinérgico.

Receptores colinérgicos (RACHM)

En general, se ha asignado a los RACHM centrales un efecto modulador o regulador, más que un efecto directo en la neurotransmisión. La activación de los receptores muscarínicos se traduce principalmente en la activación de proteínas G, que desencadenan cascadas de fosforilación de proteínas, mediadas por proteína quinasas; esas cascadas activan procesos que pueden facilitar el establecimiento de plasticidad sináptica. Es por esto que se ha sugerido que la transmisión colinérgica muscarínica es necesaria en los procesos de formación de memorias, especialmente en la consolidación. Sabemos que los RACHM, principalmente los postsinápticos, modulan positivamente los procesos de aprendizaje y la formación de memorias, en tareas dependientes de hipocampo.

Glutamato

El glutamato es un aminoácido con amplia distribución en el SNC, que media la mayor parte de la neurotransmisión excitatoria rápida. Se almacena en vesículas sinápticas y es liberado por exocitosis dependiente del Ca^{2+} . Es considerado como el neurotransmisor excitatorio por excelencia y, como tal, es el principal mediador de la información sensorial, la coordinación motora, la emoción y el aprendizaje, incluyendo la formación de la memoria y su evocación.

Los receptores glutamatérgicos ionotrópicos han sido divididos según su capacidad de unir agonistas selectivos:

- Receptores AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasol propiónico), RAMPA.
- Receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), RNMDA.
- Receptores KA (Kainato), RKA.

A continuación se detallarán las funciones de los RNMDA, por ser los que mayor relevancia poseen en relación a la formación de memorias y a la etiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas que cursan con deterioro cognitivo.

Receptores NMDA (RNMDA)

Como ya se dijo, los receptores glutamatérgicos ionotrópicos median transmisión sináptica excitatoria rápida en el SNC. En particular, los RNMDA intervienen en plasticidad sináptica, en procesos cognitivos dependientes del hipocampo relacionados con esa plasticidad y en la transmisión nociceptiva.

Por otra parte, los RNMDA han sido involucrados en la etiología de diferentes enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas, en el ser humano, como Parkinson y Alzheimer, así como también en el Síndrome de Disfunción Cognoscitiva en caninos y felinos. La reducción de su actividad protegería a las neuronas del daño excitotóxico.

RNMDA en aprendizaje y memoria

Los RNMDA son considerados esenciales para la plasticidad en el hipocampo y para la formación de memorias. La plasticidad dependiente de RNMDA permitiría a las neuronas generar las asociaciones entre estímulos durante el aprendizaje asociativo, por ejemplo en el condicionamiento.

La activación de receptores NMDA en estructuras cerebrales como el hipocampo y la corteza parece mejorar el aprendizaje y la memoria.

Activación del RNMDA

El RNMDA se diferencia de otros canales ligando-dependientes ya que cuando la membrana está hiperpolarizada, con un potencial inferior a -50 mV (potenciales de membrana de reposo), el Mg^{2+} extracelular bloquea el canal en forma dependiente de voltaje. Es decir que para que se abra el canal, deberá removerse el Mg^{2+} . Se considera, entonces, que el RNMDA actúa como un detector de coincidencia a nivel molecular, ya que su canal iónico sólo se abre cuando la presencia del ligando (principalmente glutamato) ocurre en forma concomitante con la despolarización de la membrana postsináptica. La concentración de Mg^{2+} extracelular es suficiente para abolir el flujo de iones a través del receptor, aun en presencia de los ligandos glutamato y glicina. A medida que la célula post-sináptica resulta lo suficientemente despolarizada (por activación de RANPA u otros neuroreceptores, a través de los cuales entra Na^+), aumentaría el potencial post-sináptico excitatorio; la afinidad entre el Mg^{2+} y su sitio de unión se debilita y el bloqueo se vuelve ineficaz.

b- Segundos mensajeros:

Se ha demostrado que durante la consolidación de la memoria es necesaria la regulación de la transcripción génica, mediada por factores de transcripción como CREB (*Cyclic AMP Response Element Binding protein*, o proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc), que son activados a través de cascadas de fosforilación por proteín-quinasas, como CaMKII (*Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II*, proteín-kinasa dependiente de calcio/calmodulina):

La activación de los RNMDA antes descrita, lleva entonces a la apertura del canal catiónico incorporado en la molécula, que es permeable, no sólo a Na^+ y K^+ , sino que es particularmente permeable a Ca^{2+} . El influjo de Ca^{2+} a la espina dendrítica, dispara la activación de diferentes proteín-quinasas dependientes del Ca^{2+} ; entre ellas, las más relevantes son la CaMKII (proteín-kinasa dependiente de Calcio-Calmodulina) y la PKC (proteín-kinasa dependiente de Ca^{2+}). Estas proteín-quinasas actúan fosforilando otras proteínas intracelulares, como factores de transcripción (por ejemplo, CREB). Se ha propuesto que estas cascadas de reacciones bioquímicas son las responsables de modificar la eficacia sináptica a través del aumento de la conductancia de los receptores AMPA o a través de la incorporación de más receptores AMPA en la membrana de la espina dendrítica, por transporte de los mismos hacia la membrana, como se grafica en la *Figura 7*, aunque hay otros mecanismos adicionales postulados. Al aumentar la concentración de dichos receptores en este compartimiento, la misma cantidad de neurotransmisor que antes provocaba la respuesta basal, ahora producirá una respuesta aumentada. Este es uno de los mecanismos propuestos para la LTP.

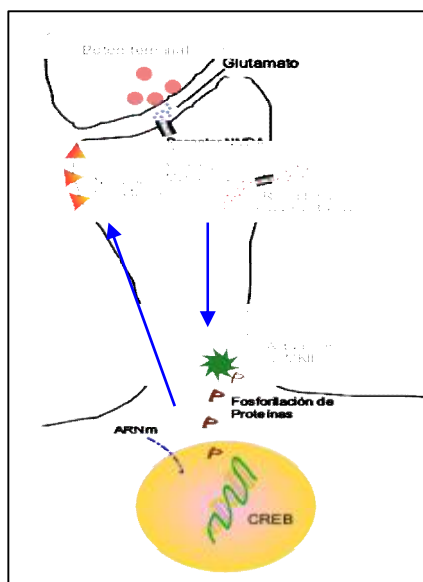


Figura 7: Cascadas de señalización intracelular dependientes de RNMDA, relacionadas con el aumento de la eficacia sináptica, por reclutamiento de RAMPA hacia la membrana post-sináptica..

COGNICIÓN

“La diferencia entre la mente del hombre y de los animales superiores, grande como es, sin duda es una cuestión de grado y no de clase” (Darwin, 1871)

La cognición se refiere a la capacidad de adquirir y procesar información a partir de la comprensión de señales del entorno, para crear nuevo conocimiento a partir del preexistente. Se define como cognición, o procesos cognitivos superiores, a aquellos procesos mentales ligados al aprendizaje, el procesamiento de la información, la formación de memorias y otras funciones ejecutivas superiores como ciertas “operaciones” mentales (reconocer, categorizar, clasificar, discriminar, diferenciar, seleccionar, orientarse en el espacio y recordar lugares, medir y pautar el tiempo). Estas funciones cognitivas dependen principalmente de la actividad de la corteza frontal y prefrontal.

Los individuos, de cualquier especie, utilizan mecanismos cognitivos cuando son capaces de resolver un problema nuevo basándose en el procesamiento de información pre-existente obtenida por otras experiencias. Es decir, que se reconoce como regulado por un proceso cognitivo superior, a todo aquel comportamiento que no puede explicarse apropiadamente por la mera asociación de estímulos (aprendizaje asociativo) o el “ensayo y error”. Por ejemplo, respecto a la capacidad de razonamiento, ésta puede ser presumida si el individuo muestra una solución, a través de un comportamiento adecuado, y en forma inmediata, ante la presentación de un problema al que es enfrentado por primera vez, y para el cual no ha sido previamente entrenado (Premack 1995).

La cognición animal es objeto de estudio de la psicología comparada, estando fuertemente influenciada por la etología, la ecología del comportamiento y la psicología evolucionista. Esta disciplina tiene por principal objetivo la comprensión de los procesos emocionales, cognitivos y motivacionales de la mente animal.

Las funciones cognitivas que han sido hasta ahora demostradas, en la mayoría de las especies de mamíferos superiores, son:

- a. Atención
- b. Aprendizaje y Memoria
- c. Categorización o clasificación, discriminación o diferenciación, selección
- d. Reconocimiento o navegación espacial
- e. Uso de herramientas
- f. Razonamiento: Según Glock, 2009, los animales son seres racionales ya que actúan en función de motivos que pueden ser comprendidos objetivamente, y que el animal es sensible a estas razones o motivos.
- g. Resolución de problemas: involucrando razonamiento abstracto, más allá del ensayo y error o la mera asociación de estímulos.
- h. Toma de decisiones
- i. Comunicación y "lenguaje" o cognición social.
- j. Temporalidad: capacidad de medir el tiempo.

A excepción del uso de herramientas, en los caninos y felinos domésticos se ha demostrado la presencia de todas las funciones cognitivas antes mencionadas. No se ha podido demostrar, y aún es un tema de controversia en el ámbito científico, si los animales poseen o no autoconciencia y "teoría de la mente".

Los estudios sobre cognición animal se centran en la observación de la conducta, ante determinado estímulo o prueba, que permite hacer inferencias sobre los procesos mentales o de pensamiento que subyacen a esas respuestas comportamentales. Estas investigaciones han dado lugar a diversos paradigmas experimentales, que pretenden estudiar diversos procesos cognitivos como: percepción, atención, motivación, memoria, formación de conceptos, razonamiento y comunicación o cognición social en las especies animales. En general, el estudio de la cognición animal tiene como objetivo el conocimiento de la conducta animal, y a través de estudios comparativos, se pretende conocer también la evolución de la cognición humana.

Respecto al razonamiento inferencial, se ha probado que el perro, cuando está buscando un juguete en un “ensayo de dos opciones”, es capaz de inferir por exclusión, por ejemplo, encontrando el juguete escondido, si ve dónde *no* está escondido.

Otros estudios sobre cognición animal se han centrado en el pensamiento, investigando la formación de conceptos perceptuales, ya que se sabe que los animales pueden organizar la percepción de los estímulos en categorías, y responder a un estímulo que pertenezca a una categoría determinada (fenómeno llamado “categorización”).

Respecto a la cognición social, reportes recientes indican que los caninos, que poseen gran complejidad en sus relaciones sociales y en la comunicación que las mantiene, son capaces de entender señales visuales, auditivas y olfativas de larga distancia, incluso cuando éstas provienen de individuos de otra especie (humano, por ejemplo). A partir de la comunicación entre individuos, sea entre animales de la misma especie, o entre el perro (o gato) y su propietario, por ejemplo, los animales son capaces de formar un “mapa mental” o “mapeo rápido”, lo que les permite hacer deducciones o inferencias acerca de la localización de objetos, o inclusive acerca del nombre de objetos nuevos, aún sin haberlo aprendido de antemano. Un experimento que ha sido validado consiste en entrenar a un perro para que reconozca los nombres de varios objetos (juguetes), a partir del mecanismo de condicionamiento operante antes descrito, es decir, otorgándole un reforzamiento positivo por hallar o traer el objeto correspondiente al nombre que se le ha solicitado. Luego se le solicita un nuevo objeto, con un vocablo que le es desconocido. El animal es capaz de reconocer, por el mecanismo de exclusión, que un objeto nuevo tendrá el nombre desconocido que se le ha solicitado. El resultado de este experimento sólo puede ser explicado a través de mecanismos cognitivos, y no solamente por ensayo y error o por mera asociación. Es decir, se pone de manifiesto su capacidad para entender que objetos con características físicas distintas poseen etiquetas (nombres) diferentes; que ha utilizado un mecanismo generalizado de aprendizaje, denominado aprendizaje por exclusión o asociación emergente; y que posee la habilidad para almacenar esta información en la memoria.

Se ha demostrado, además, que los caninos son capaces de utilizar señales humanas para encontrar, por ejemplo, comida o un juguete, a partir de experimentos donde la persona señalaba con alguna parte de su cuerpo (dedo, mano, pie) o con la mirada, el lugar donde estaba escondido el objeto de interés (bocado o juguete). Además, se puso de manifiesto, a partir de algunos de estos ensayos, que los caninos son sensibles al estado atencional de las personas: cuando las personas señalan la ubicación del bocado escondido, se comprobó que los caninos prefieren seguir las indicaciones de aquellas personas que pueden ver o que están atentas al objeto de interés, por sobre aquellas que no pueden verlo (sea porque están de espaldas, o con la cara tapada, o con los ojos vendados). Estos experimentos, llamados “tomas de perspectiva”, involucran tareas donde el animal es capaz de comportarse en función del acceso que tiene la persona que señala a la información pertinente sobre el objeto de interés. También se ha probado que los caninos realizarán comportamientos “prohibidos” (robar o comer un bocado que no le está permitido), si la persona no está mirando.

En base a estos últimos ensayos, algunos autores proponen - aunque esto aún no ha sido del todo aceptado, y es objeto de grandes controversias en el ámbito científico-, que los caninos tendrían una “teoría de la mente”, aunque sea rudimentaria (habilidad para interpretar que otras criaturas también tienen “mente” o conocimiento).

Con certeza podemos decir que existe consenso en asegurar que los caninos y felinos tienen “mente”, o “procesos mentales”, y capacidades cognitivas superiores, que les permiten resolver problemas y realizar inferencias y razonamientos relativamente complejos. Sin embargo, ciertas capacidades cognitivas que posee el ser humano no se han podido demostrar a ciencia cierta en otros animales, y son aún objeto de estudio y de controversias.

Bibliografía consultada

- Alkon, D., Epstein, H., Kuzirian, A., Bennett, M., Nelson, T. (2005). Protein synthesis required for long-term memory is induced by PKC activation on days before associative learning. *PNAS*, 102, 16432-16437.
- Baker J. M., Morath J., Katrina S. Rodzon and Kerry E. Jordan. A shared system of representation governing quantity discrimination in canids. *Frontiers in psychology* (2012), Volume 3, Article 387
- Bliss T.V., and Collingridge G.L., A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361 (1993) 31-9.
- Bliss T.V., and G.L. Collingridge, A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361 (1993) 31-9.
- Borra's D., Ferrer I, and Pumarola M., Age-related Changes in the Brain of the Dog, *Vet Pathol* 36:202–211, 1999
- Bower G.H., and E.R. Hilgard, *Theories of learning* (5th Ed.), New Jersey, 1981.
- Chi-Ping Yin J., Location, location, location: The many addresses of memory formation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 96, pp. 9985–9986, 1999
- Cummings B.J.; et al, The canine as an animal model of human aging and dementia, *Neurobiology of Aging*, Volume 17, Issue 2, March-April 1996, Pages 259-268.
- Delamater A. R. At the Interface of Learning and Cognition: An Associative Learning Perspective. *International Journal of Comparative Psychology*, 2011, 24, 389-411.
- Dog-logic: inferential reasoning in a two-way choice task and its restricted use
- Dudai Y., *The neurobiology of memory. Concepts, findings, trends.*, New York, 1989.
- Ebbinghaus *Memoria: una contribución de la psicología experimental*, 1885.
- Erdohegyi A, Topal J., Viranyi Z., y Miklósi A. *Animal Behaviour*, 2007, 74, 725-737
- Feld M., Locatelli F., Freudenthal R, Merlo E. y Romano A., Bases moleculares de la memoria: ¿qué nos enseña el cangrejo?, *Revista Química Viva*, Volumen 2, Número 2, septiembre de 2003 www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar
- Hans-Johann Glock. Can animals act for reasons? *Inquiry: An Interdisciplinary Journal of Philosophy*. 2009. Vol. 52, Issue 3, 232-254
- Horowitz A. Theory of mind in dogs? Examining method and concept. *Learn Behav* (2011) 39:314–317
- Izquierdo I., C. da Cunha, R. Rosat, D. Jerusalinsky, M.B. Ferreira, and J.H. Medina, Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behav Neural Biol* 58 (1992) 16-26
- James W., *Principios de Psicología*, 1890
- Johnson N.A., *Rediscovering Biology: Molecular to global perspectives*, chap. Neurobiology. Online Textbook <http://www.learner.org/channel/courses/biology/textbook/index.html>
- Kandel Eric R., *Principios de Neurociencia*, cap. 62 “Learning and memory” y cap. 63 “Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality”, p1227-1277, Ed. McGraw Hill, 2001
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM 2000. *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, New York. ISBN 0-8385-7701-6
- Kessels, R. P. C., De Haan, E. H. F., Kapelle, L. J., & Postma, L. J. (2001). Varieties of human spatial memory: A meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Research Reviews*, 35, 295-303.
- Lakatos G., Gácsi M, Topál J, Miklósi A. Comprehension and utilisation of pointing gestures and gazing in dog–human communication in relatively complex situations. *Anim Cogn* 2011
- LeDoux JE. Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res*. 1993 Dec 20;58(1-2):69-79.

- Lorenz K.Z., *The foundations of ethology*, New York, 1981.
- Lorenz, K. *Evolución y modificación de la conducta*. (1972) Siglo XXI Eds. Buenos Aires. Argentina. ISBN 968-23-0208-0
- Mackintosh N.J., *Conditioning and associative learning*, Oxford, 1983.
- Maier N.R.F., and T.C. Schneirla, *Principles of animal psychology*, New York, 1964.
- Maldonado H., *La memoria animal. Adquisición, persistencia y olvido*, Buenos Aires, 2008.
- Marc Hauser. *Mentes salvajes: ¿Qué piensan los animales?* Granica. 2000
- McBain, C. J. y Mayer, M. L. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function *Physiol Rev* July 1, 1994 74:(3) 723-760
- McGaugh, J.L., (2000) *Memory, a Century of Consolidation*. *Science*, 287, 248-251
- Miklósi A. y Szabó D. *Modelling behavioural evolution and cognition in canines: Some problematic issues*. *The Japanese Journal of Animal Psychology* (2012)
- Milner B. , Squire L.R., and Kandel E.R., *Cognitive neuroscience and the study of memory*. *Neuron* 20 (1998) 445-68.
- Milner B., L.R. Squire, and E.R. Kandel, *Cognitive neuroscience and the study of memory*. *Neuron* 20 (1998) 445-68.
- Overall K. L. *That Dog Is Smarter Than You Know: Advances in Understanding Canine Learning, Memory, and Cognition*. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2011
- Pavlov I.P., *Conditioned reflexes. An investigation of physiological activity of the cerebral cortex.*, London, 1927.
- Pongrácz P., Gácsi M., Hegedüs D., Péter A., Miklósi A. *Test sensitivity is important for detecting variability in pointing comprehension in canines*. In press
- Premack, D., & Premack, A. J. *The mind of an ape* (1st ed.). New York: Norton.1983.
- Quillfeldt, J., Zanata, M., Schmitz, P., Quevedo, J., Schaeffer, E., De Lima, J., Medina, J., Izquierdo, I. (1996) *Different Brain Areas are involved in memory expression at different times from training*. *Neurobiology of Learning and Memory*, 66, 97-101.
- R. Dingledine, K. Borges, D. Bowie, and S.F. Traynelis, *The glutamate receptor ion channels*. *Pharmacol Rev* 51 (1999) 7-61.
- Roberts W. y Macpherson K. *Theory of mind in dogs: is the perspective-taking task a good test?* *Learn Behav* (2011) 39:303–305
- Skinner B.F., *The behavior of organisms*, New York, 1938.
- Squire L.R., *Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans*. *Psychol Rev* 99 (1992) 195-231.
- Squire L.R., *Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans*. *Psychol Rev* 99 (1992) 195-231.
- Squire L.R., Zola-Morgan S, and Chen K.S., *Human amnesia and animal models of amnesia: performance of amnesic patients on tests designed for the monkey*. *Behav Neurosci* 102 (1988) 210-21.
- Squire, L.R., Hamann, S., & Knowlton, B. (1994) *Dissociable learning and memory systems of the brain*. *Behavioral and Brain Sciences*. 17., 422-423.
- Tarpay R.M., *Basic principles of learning.*, Glenview, Ill, 1975.
- Thiel C.M., Huston J.P., and Schwarting R.K, *Hippocampal acetylcholine and habituation learning*. *Neuroscience* 85 (1998) 1253-62.
- Thorpe W.H., *Learning and instinct in animals*. Cambridge, 1956.
- Udell M. A. R., Dorey N.R. y Wynne C. D. L. *Can your dog read your mind? Understanding the causes of canine perspective taking*. *Learn Behav* (2011) 39:289–302
- Virányi Z. & Range F. *Evaluating the logic of perspective-taking experiments*. *Learn Behav* (2011) 39:306–309