

 NATIONAL GEOGRAPHIC

LA
NEUROCIENCIA
DEL APRENDIZAJE

La construcción del cerebro por la experiencia



**CIENCIA &
CEREBRO**

La neurociencia muestra cómo potenciar las formas de aprender y recordar a través de técnicas y procedimientos basados en los mecanismos neuronales y en el funcionamiento de las redes cerebrales que sustentan el aprendizaje. Han surgido con fuerza conceptos como conectoma, decodificación cerebral, prótesis de memoria o trasplantes de aprendizaje, que ofrecen y anticipan la capacidad de autorregular el cerebro y alcanzar su máximo nivel de funcionamiento. Las capacidades cognitivas se podrán reforzar mediante la optogenética, los sistemas de interfaz cerebro-computadora, el *neurofeedback* o la estimulación cerebral química, eléctrica, magnética, por ultrasonidos o nanopartículas. Y la autorregulación cerebral permitirá a cada persona convertirse en arquitecta de su propio cerebro.

José María Martínez Selva es catedrático de Psicobiología y líder del grupo de investigación en Psicobiología y Neurobiología del Comportamiento de la Universidad de Murcia.

LA NEUROCIENCIA DEL APRENDIZAJE

La construcción del cerebro por la experiencia

**CIENCIA &
CEREBRO**

Dirección científica: Javier DeFelipe

© José María Martínez Selva por el texto
© 2017, RBA Coleccionables, S.A.U.

Realización: EDITEC

Diseño cubierta: ec.lluch comunicació gràfica

Diseño interior: tactilestudio

© Ilustraciones: Joan Pejoan i Duran

Fotografías: Shutterstock: cubierta; Age Fotostock/Science Photo Library: 17, 41b; Age Fotostock/Javier Larrea: 41ai; Age Fotostock/Garo/Phanie: 41ad; Age Fotostock/SGO: 103a; Wikimedia Commons/Thomas Schultz: 103b; Age Fotostock/Trevor Adeline: 129.

ISBN (OC): 978-84-473-9071-7

ISBN: 978-84-473-9703-7

Depósito legal: B.24714-2018

Impreso en Liberdúplex

Impreso en España - *Printed in Spain*

Para México

Edita

RBA Editores México, S. de R.L. de C.V. Av. Patriotismo 229, piso 8,
Col. San Pedro de los Pinos, CP 03800, Deleg. Benito Juárez,
Ciudad de México, México

Fecha primera publicación en México: junio 2020.

Editada, publicada e importada por RBA Editores México, S. de R.L. de
C.V. Av. Patriotismo 229, piso 8, Col. San Pedro de los Pinos, CP 03800,
Deleg. Benito Juárez, Ciudad de México, México

Impresa en Liberdúplex, Crta. BV-2249, Km. 7.4, Pol. Ind. Torrentfondo
08791 Sant Llorenç d'Hortons, Barcelona

ISBN: 978-607-9495-24-4 (Obra completa)

ISBN: en trámite (Libro)

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de
esta publicación puede ser reproducida, almacenada
o transmitida por ningún medio sin permiso del editor.

SUMARIO

	Introducción	7
01	El aprendizaje como adaptación al entorno	13
02	Las formas de aprender y recordar y sus efectos en el cerebro	45
03	Los cambios neuronales que provoca el aprendizaje	77
04	Cómo potenciar el aprendizaje	107
	Lecturas recomendadas	137
	Índice	139

INTRODUCCIÓN

El aprendizaje es una capacidad del cerebro basada en el funcionamiento de las neuronas y de las redes que forman entre ellas. El mayor reto actual es localizar e intervenir en los cambios neuronales que resultan de la experiencia y el aprendizaje. Este objetivo incluye desarrollar las tecnologías precisas, fiables y seguras que activen las redes cerebrales y cambien el comportamiento a voluntad. Potenciar el aprendizaje, compensar sus limitaciones y hacerlo más autónomo y autorregulado convertirá al ser humano en arquitecto de su propio cerebro. Mejorar la capacidad de aprender es mejorar nuestra vida. La autorregulación del funcionamiento cerebral nos permitirá, entre otros beneficios, ser más libres y autónomos en nuestras decisiones. Para conseguirlo, es preciso conocer en qué consiste el aprendizaje, las distintas formas de aprender, los cambios neuronales que las sustentan y las vías de potenciación y mejora que los conocimientos actuales de la neurociencia y su proyección de futuro ofrecen.

El primer paso es, pues, conocer el aprendizaje y los cambios que provoca en el cerebro. Gracias a su inmensa capacidad de aprender

y recordar, los seres humanos pueden desenvolverse en un mundo cambiante, sacar partido de la experiencia, anticipar lo que pueda ocurrir y afrontar nuevas situaciones con más posibilidades de éxito. La capacidad de aprender y de conservar los recuerdos forma parte también de la identidad personal y de la vida social. La memoria da continuidad a la conciencia nos habla de lo que somos para nosotros mismos y para los demás: el producto de nuestras experiencias anteriores y de las que compartimos con otros. Las vivencias comunes de distinto tipo permiten la comunicación y la pertenencia a grupos sociales, ya que nuestra memoria está en buena medida confirmada y reforzada por otros. Al mismo tiempo, esta complejidad se basa en operaciones neuronales, en concreto en la capacidad que poseen las neuronas de fortalecer sus conexiones cuando se activan conjuntamente.

Pero es una realidad que no siempre aprendemos de la misma forma. El cerebro reacciona con intensidad ante los acontecimientos relacionados con la supervivencia y ante los que contribuyen a mantener su estado interno y sus constantes vitales. Conserva una huella de estos sucesos de manera que cuando ocurran de nuevo los detectará y reaccionará más rápida y adecuadamente. Además tiende a asociar los acontecimientos relevantes con otros aspectos del contexto que, a su vez, sirven como señales y anticipan reacciones ante lo que es significativo.

La neurociencia del aprendizaje estudia las distintas formas de modificar la actividad cerebral por la experiencia. Abarca principalmente los cambios provocados por la actividad sensorial o motora y los aprendizajes por asociación y por las consecuencias o refuerzo. Entre estos últimos se encuentran los aprendizajes explícitos, más conscientes, y los implícitos y de formación de hábitos, más automáticos, así como los de naturaleza emocional, como el aprendizaje del miedo o las memorias instantáneas. Los investigadores estudian estos procesos a través de modelos simples en los que se pueden indagar sus mecanismos neuronales.

El cerebro cambia a lo largo del desarrollo y se reorganiza con la experiencia. Debido a la gran capacidad de cambio, o la plasticidad, de sus neuronas, es modificado por la estimulación sensorial, o por la falta de ella. La interacción continua con el ambiente físico y social provoca cambios con más intensidad en algunas etapas de la vida. Conociendo cómo se reorganiza el cerebro como resultado de determinado tipo de experiencias se puede mejorar la rehabilitación de personas con discapacidades de distinto tipo y atenuar los efectos de la edad.

La facilidad para aprender depende también de una serie de factores que modulan el aprendizaje, como la atención, el estado del organismo, más activo o más despierto, relajado o emocionado, que influyen en los cambios que se producen en las conexiones entre las neuronas. Entre estos procesos moduladores se encuentra el sueño, que cumple un importante papel en la estabilización de la memoria.

Cada vez que nos enfrentamos a una situación nueva el cerebro cambia y se reorganiza. Por lo tanto, aprender es un proceso dinámico de construcción y reconstrucción, en el que desempeñan un papel importante la memoria y el olvido. Su estudio permite conocer en qué condiciones se conserva o consolida lo aprendido, por qué unos recuerdos persisten y otros no, y de qué depende la mayor o menor facilidad para recuperarlos a voluntad.

Dada la variedad y la complejidad de las formas de aprender, existen diferentes formas de intervenir en este proceso, tanto para recordar mejor lo que se aprende como para eliminar huellas de aprendizajes que puedan estar perjudicando a la persona. Además, en el futuro se podrá intervenir a nivel farmacológico y genético para reparar los efectos del envejecimiento y superar las dificultades de aprendizaje.

Para intentar potenciar el aprendizaje de la forma más eficaz hay que conocer los mecanismos celulares que lo sustentan. Como resultado del aprendizaje se producen cambios moleculares en las

uniones entre las neuronas y en los circuitos y redes que existen entre ellas. Las neuronas poseen la propiedad de reaccionar ante las señales eléctricas y químicas que reciben, y de transmitir las a otras células nerviosas. Un gran número de ellas están especializadas, además, en conservar el impacto o efecto de estas señales durante períodos prolongados de tiempo. Estos mecanismos para almacenar cambios se apoyan en procesos químicos propios del funcionamiento celular normal y se han conservado a lo largo de la evolución.

En las neuronas existen zonas especializadas donde se produce el contacto e intercambio de señales eléctricas o químicas con otras células nerviosas. Los mecanismos celulares fundamentales se inician cuando aumenta o disminuye la frecuencia o la intensidad de la estimulación que reciben las neuronas, lo que provoca un fortalecimiento o un debilitamiento de las conexiones. Estos cambios se conservan o consolidan, y modifican el comportamiento durante un tiempo variable. Los cambios moleculares incluyen con frecuencia la activación y desactivación de genes y su interacción con otros procesos celulares.

Conociendo estos mecanismos se puede saber qué neuronas están interviniendo en un aprendizaje en un momento dado y modificarlos, directa o indirectamente, en el lugar donde se producen. Se puede observar en tiempo real la formación de una huella de memoria y activarla, silenciarla o suprimirla mediante diferentes técnicas. Las neuronas se organizan en redes especializadas que funcionan conjuntamente y donde la clave es la interacción o conectividad entre ellas, por lo que las huellas de lo que aprendemos dependen tanto de la plasticidad de las uniones entre las neuronas como de la fuerza de las conexiones entre ellas. La mayor actividad en sincronía de las neuronas de una red va asociada a un mejor aprendizaje. Por lo tanto, para potenciar el aprendizaje hay que potenciar o activar los lugares más activos de las redes cerebrales que intervienen en él.

Hoy ya es posible detectar y descifrar, o decodificar, la actividad de un gran número de neuronas y convertirla en señales eléctricas

que sirvan para modificar el propio cerebro o la conducta, o para activar máquinas o dispositivos externos, a través de técnicas que se conocen como *neurofeedback* o interfaz cerebro-computadora. Este tipo de técnicas contribuyen a atenuar los efectos de la edad y de limitaciones graves provocadas por lesiones. Activar exoesqueletos o prótesis con órdenes cerebrales directas será habitual en el futuro.

Se plantea, pues, cómo potenciar el aprendizaje actuando sobre los sistemas y los procesos descritos. El ser humano dispone ya de técnicas en este campo. Las intervenciones tradicionales de tipo educativo y de enseñanza de habilidades se pueden mejorar hoy con la utilización de videojuegos y la realidad virtual, que desempeñan ya un papel destacado en la infancia, la rehabilitación y la vejez, y que ayudan a mejorar el aprendizaje en la población general. La práctica de videojuegos puede cambiar la estructura y la conectividad de las regiones cerebrales y mejorar la realización de muchas tareas. Por otro lado, los conocimientos actuales sobre el sueño apuntan a que puede mejorar de diversas formas la estabilización de las huellas de aprendizaje mientras dormimos.

La investigación farmacológica trata de identificar sustancias que no solo modulen el aprendizaje sino que actúen directamente sobre sus mecanismos moleculares. Sus avances permitirán poner fin a la adicción derivada del uso de estimulantes como potenciadores de la actividad mental. Los desarrollos más recientes, unidos a la nanotecnología, permitirán a las sustancias químicas actuar sobre regiones cerebrales con gran precisión por medio de nanopartículas que liberen moléculas al ser estimuladas por haces de luz o por ultrasonidos. Este mismo tipo de aplicación sustituirá posiblemente a la estimulación cerebral profunda, que ahora emplea cables y electrodos de implantación crónica.

La estimulación cerebral eléctrica y magnética está ya desarrolladas a nivel clínico, aunque algunos aspectos clave de su utilización son aún desconocidos. Su aplicación se centra hoy principalmente en la clínica y en la rehabilitación, pero se investiga su extensión a la

potenciación del aprendizaje, especialmente de habilidades específicas de tipo motor o de aspectos de la memoria de trabajo. Se explora sobre todo su poder activador de redes cerebrales extensas.

En investigación animal se ha logrado ya el olvido artificial o borrado de memorias. Se pueden suprimir hábitos perjudiciales y provocar el olvido de recuerdos intensos muy negativos actuando directamente sobre las neuronas y sinapsis responsables del comportamiento en cuestión. En roedores se han podido localizar las neuronas y las sinapsis que participan en un aprendizaje del miedo, análogo al que se da en el ser humano. Se ha logrado actuar sobre las neuronas implicadas por diferentes procedimientos, por ejemplo, utilizando sustancias que intervienen en el desarrollo celular para reorganizar los circuitos de memoria y provocar el olvido. También se ha conseguido silenciar estas neuronas por medio de técnicas optogenéticas, combinación de técnicas genéticas y ópticas.

Las destrezas y habilidades, simples y complejas, se suelen adquirir a través de instrucciones, de la repetición e imitación de movimientos, y de la adquisición por ensayo y error. Esta forma de aprender es lenta y costosa pero podrá transformarse en fácil, placentera y rápida, actuando directamente en las regiones cerebrales correspondientes mediante la administración de neurotransmisores o la estimulación intracraneal o profunda. La decodificación cerebral avanza de manera que es posible convertir el código de la actividad cerebral de una destreza en estimulación que pueda operar una máquina. La estimulación eléctrica cerebral y los trabajos pioneros sobre trasplante o prótesis de memoria pueden hacer que aprender una destreza o un oficio pase a ser una actividad accesible para muchos sin invertir años en ello.

Así pues, la posibilidad real de modificar nuestro cerebro, aumentar nuestras habilidades intelectuales y destrezas, y superar la mayor parte de las limitaciones que han existido para aprender y recordar está al alcance de la mano.

EL APRENDIZAJE COMO ADAPTACIÓN AL ENTORNO

La capacidad de aprender es una de las características esenciales del ser humano y la que con más claridad lo distingue de otras especies. Comprender cómo funciona este proceso e identificar las partes del cerebro que intervienen en él puede ayudar a potenciar las capacidades de aprendizaje.

El entorno del ser humano está en continuo cambio por lo que este necesita flexibilidad para adaptarse con éxito a él —sobrevivir, alimentarse, reproducirse— y para afrontar nuevos escenarios, exigencias y tareas. Frente a un medio cambiante, la evolución ha producido un cerebro sensible a los acontecimientos externos, que se basa en lo que sucedió antes, que anticipa y detecta variaciones respecto a lo esperado, y que reacciona para sobrevivir y obtener un mayor bienestar. Algunos sucesos son intrascendentes o inocuos y se ignoran. Otros, por el contrario, son muy relevantes y quedan grabados durante mucho tiempo en la memoria, constituida por cambios moleculares en las sinapsis o uniones entre las neuronas, las principales células del sistema nervioso, y en los circuitos que estas conforman en nuestro cerebro. Buena parte de estas huellas químicas se desvanecen lentamente a lo largo de los años, pero otras persisten tenazmente aunque sufran también alteraciones en mayor o menor grado.

Puede afirmarse que, hasta cierto punto, no somos los mismos después de cada suceso o de cada experiencia que nos toca vivir,

porque el cerebro cambia también en la medida que lo hace el medio. Las conexiones entre las neuronas se están modificando continuamente. Se fortalecen y crean sin cesar nuevas sinapsis, al tiempo que otras se debilitan o desaparecen. Estas alteraciones más o menos duraderas permiten al ser humano adaptarse a un medio en continuo cambio.

Nuestro comportamiento y nuestras experiencias modelan el cerebro como lo haría un escultor. La herencia genética determinaría buena parte de lo que sería la materia prima, sobre la que actúan a lo largo de la vida diversos agentes internos y externos: el medio ambiente físico y social, los nutrientes, las sustancias tóxicas o los sucesos relevantes positivos y negativos. Estos agentes operan y causan sus efectos dependiendo también del momento de la vida en que actúan: la gestación, el nacimiento, la infancia, la adolescencia, la adultez y la vejez.

El mayor reto actual de los investigadores es identificar las neuronas y los circuitos del cerebro que se modifican, a corto y a largo plazo, por la experiencia y el aprendizaje, establecer en qué consisten estas modificaciones e influir en ellas para aumentar el bienestar y mejorar la salud.

El principal objetivo es localizar e intervenir en los cambios moleculares cerebrales que resultan de la experiencia y el aprendizaje a través de procedimientos externos e internos. Conseguir esto permitirá a la persona ser arquitecta de su propio cerebro, tener la capacidad de autorregular el funcionamiento cerebral y disfrutar de las ventajas y beneficios que de ello se derivan.

Se conocen ya algunos de los procesos que producen las alteraciones neuronales que permiten aprender: se pueden provocar y apagar o extinguir recuerdos específicos en animales y también, en algunos casos, en seres humanos; en otros casos este reto está en el horizonte y es alcanzable. El conocimiento del aprendizaje y de los mecanismos que lo sustentan nos ayudará a entender cómo es posible potenciarlo.

> ¿DÓNDE SE ENCUENTRAN LOS RECUERDOS?

Varias teorías han intentado ubicar los recuerdos. Mientras que el localizacionismo sostiene que la memoria se puede localizar y describir, las teorías probabilísticas de la memoria y las funciones complejas defienden que los recuerdos están distribuidos en distintas regiones cerebrales y que todas ellas son necesarias para formar la huella del aprendizaje y recuperarla. En el siglo XIX ambas teorías fueron defendidas, respectivamente, por los médicos franceses Paul Broca y Marie-Jean Pierre Flourens. Las dos explicaciones se mantuvieron a lo largo del siglo XX.

Karl S. Lashley formuló dos principios sobre cómo el cerebro almacena la memoria: el principio de acción de masa, que establece que el cerebro actúa en conjunto en las funciones superiores, y el principio de equipotencialidad, según la cual no hay especialización, ya que cualquier parte del cerebro puede intervenir en cualquier función superior. La investigación ha ido favoreciendo la teoría localizacionista con los matices derivados de la estructura del cerebro humano. Un ejemplo son los trabajos de Wilder Penfield, quien estableció la representación cerebral de las áreas sensoriales y motoras, que se conoce como *homúnculo de Penfield*. Se pueden localizar huellas de memorias específicas, pero en los comportamientos complejos las huellas del aprendizaje se localizan en sistemas cerebrales distribuidos y fuertemente conectados.



— Wilder Penfield, neurocirujano estadounidense que estableció la representación cerebral de las áreas sensoriales y motoras.

TIPOS DE APRENDIZAJE

El aprendizaje es un cambio más o menos permanente en el comportamiento y en la forma de pensar o sentir, resultado de la experiencia y, en buena medida, de las consecuencias de nuestras acciones. En neurociencia, aprender tiene un sentido muy amplio: puede ser tanto llevar a cabo un comportamiento que antes no formaba parte de la conducta habitual del individuo como adquirir una expresión en otro idioma o una habilidad, o dejar de hacer algo que antes se hacía, ya sea suprimir una conducta o un hábito; por ejemplo, dejar de fumar o de interrumpir a otros en una conversación. El aprendizaje aporta flexibilidad a la conducta y ofrece al individuo la posibilidad de encontrar soluciones a problemas y de superar retos. El ser humano se caracteriza por su inmensa capacidad de aprender de la experiencia, de aplicar y extender lo vivido a situaciones y campos nuevos.

La experiencia es el resultado de la interacción con el ambiente físico y social, que adopta formas muy variadas: la exposición a situaciones o a estímulos, la influencia de los contextos específicos o las consecuencias de las acciones, que pueden ser gratificantes o, por el contrario, negativas, como el dolor, el rechazo o el castigo. Las formas de interactuar con el ambiente que producen cambios en el comportamiento son los procesos de aprendizaje. Son variados y, en algún caso, complejos, ya que en ellos intervienen uno o más sistemas cerebrales (sensoriales, motores), además de la atención, la motivación y la emoción. En los procesos de aprendizaje es muy importante el estado, más o menos activado o despierto, en el que se encuentra el organismo.

Se aprenden más rápidamente unas cosas que otras. El cerebro da preferencia a los estímulos relevantes asociados a la supervivencia, relacionados con la protección o la defensa frente a los ataques o el dolor, con la alimentación y la reproducción, así como aquellos que demostraron ser importantes anteriormente. No solo se presta más

atención a lo que es relevante, sino que el sistema nervioso establece fácil y rápidamente conexiones entre los estímulos relevantes y otros del entorno que los preceden o que suceden poco después.

Las diferentes formas de aprender van asociadas a distintas maneras de modificarse la actividad cerebral. Las más elementales son las prácticas motoras o las simples experiencias sensoriales: ver, escuchar, oler, tocar, hablar o caminar. La estimulación sensorial por sí misma y, en el caso opuesto, su limitación o privación provocan cambios drásticos en el cerebro.

Un escalón por encima de ellas se encuentran los aprendizajes *implícitos* o no declarativos, cuya adquisición o realización es a menudo automática e inconsciente. La modalidad más simple es la habituación, o dejar de hacer algo, a la que siguen otras más complejas, como el aprendizaje por asociación y por las consecuencias o por refuerzo. La habituación consiste en la disminución progresiva de las respuestas ante lo que no es importante. En el aprendizaje por asociación, el contexto o las condiciones antecedentes hacen que se desencadenen inevitablemente determinados comportamientos, de forma automática. Las asociaciones se basan en las relaciones entre estímulos relevantes y otros presentes en la situación, de manera que si, por ejemplo, se sufre una experiencia negativa en el encuentro con una persona, en el futuro se reaccionará con temor no solo ante esa persona, sino ante otros estímulos que estén presentes. En el aprendizaje por refuerzo, un comportamiento puede proporcionar placer o estados afectivos negativos, activando los sistemas cerebrales correspondientes que llevan a construir secuencias de hábitos y comportamientos a veces muy persistentes y difíciles de alterar, como aprender a acercarse o a evitar un lugar.

Algunos tipos de aprendizaje son instantáneos y van ligados a intensos estados emocionales provocados por acontecimientos que causan un fuerte impacto: aunque se experimenten una sola vez, quedan grabados para siempre. Así, se recuerdan durante toda

la vida detalles relacionados con acontecimientos dramáticos. Por ejemplo, es habitual responder a la pregunta «¿Dónde estabas cuando ocurrieron los ataques del 11S?», evocando detalles muy precisos de aquel día.

Otra modalidad de aprendizaje automático e inconsciente es la formación de hábitos. Abarca tanto deportes como habilidades profesionales: aprender un idioma, nadar, ir en bicicleta, conducir un coche, jugar al golf, pilotar un avión o practicar la neurocirugía. Son fáciles de demostrar pero difíciles de describir. No se adquieren solo estudiando en los libros, sino siguiendo instrucciones directas, por imitación, con correcciones de un experto y enmendando errores. Estos aprendizajes son lentos y costosos pero con el tiempo y la práctica se ejecutan fácil y rápidamente, y se convierten en un hábito. Los mecanismos cerebrales que sustentan la adquisición de destrezas difieren de los que intervienen en otros tipos de aprendizaje y, además, este proceso se vuelve más difícil con el paso de los años.

Existen aprendizajes más conscientes, que se denominan *explícitos* o declarativos. Algunos se refieren a sucesos y situaciones en relación con un tiempo y un lugar, por lo que se llaman *episódicos*. Muchas de las actividades que sabemos ejecutar van unidas al momento en el que las vimos hacer por primera vez, o a personas o lugares concretos. En cambio, los aprendizajes explícitos semánticos consisten en conocimientos generales o conceptos que podemos describir con facilidad, que nos son muy familiares, pero el momento o el lugar en el que se aprendieron se han diluido. Gran parte de los conocimientos escolares o de cultura general entran en esta categoría. Las regiones cerebrales de adquisición de los aprendizajes implícitos son distintas de las que permiten adquirir conocimientos explícitos. Por último, en el ser humano y en otras especies es muy importante el aprendizaje por imitación, una forma de aprendizaje social transmitida por los congéneres que se basa en células situadas en regiones cerebrales características. La

imitación es una de las formas más potentes y rápidas de cambiar el comportamiento. Para muchos investigadores es la base de comportamientos sociales y afectivos complejos como la empatía.

La memoria

Para que pueda darse el aprendizaje se requiere memoria; de hecho podría decirse que son dos caras de la misma moneda. El cambio en la conducta, cuando es más o menos permanente (lo que se define como aprendizaje), ha de estar localizado o almacenado en algún lugar. Ese almacenamiento es la memoria, que se describe como una huella de memoria o de aprendizaje, también llamada *engrama*, que reside en el cerebro. Además, siempre que se estudia la memoria se hace en relación a un cambio: algo que el organismo ha aprendido o ha dejado de hacer. En este sentido, la memoria es consecuencia de los cambios que se observan en el comportamiento, resultados a su vez de la experiencia y el aprendizaje.

En conjunto, cuando se habla de memoria, tanto a corto plazo (por un tiempo limitado) como a largo plazo (más estable), nos referimos a las distintas formas de almacenamiento de la información. Se incluyen en este concepto aspectos como la consolidación o consistencia de la memoria (por qué unos recuerdos persisten y otros no) y cuestiones relacionadas, como la recuperación o actualización del recuerdo. Asimismo es clave la reconsolidación o capacidad de modificar o reaprender un recuerdo ya almacenado cuando se recupera. La reactivación de un recuerdo y de las redes neuronales que lo codifican hace que estas atraviesen durante un tiempo una etapa de vulnerabilidad, durante la cual se puede modificar la huella de memoria. Es una de las maneras de alterar la memoria, ya sea de forma espontánea o provocada como se verá más adelante, y explica además su carácter constructivo. También es parte de la memoria el olvido; por ejemplo, por qué unas cosas se olvidan instantáneamente

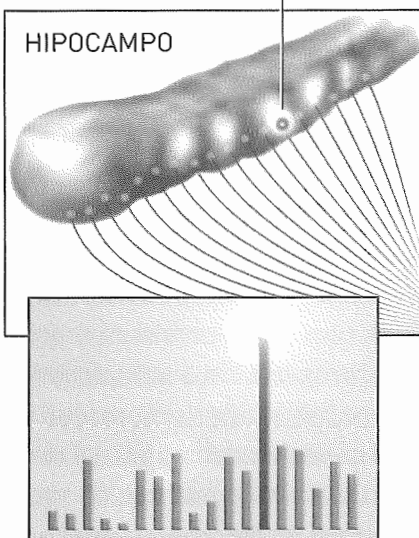
> MEMORIA Y APRENDIZAJE

Sin memoria no hay aprendizaje. Esta se forma cuando los estímulos sensoriales se procesan en el tálamo y la corteza cerebral y siguen hasta el hipocampo y las regiones adyacentes del lóbulo temporal donde se constituye la primera huella transitoria de memoria. A partir de la interacción entre el hipocam-

CONSOLIDACIÓN

Parte de la información a corto plazo se convierte en memorias a largo plazo que pueden durar días, semanas o toda la vida.

HIPOCAMPO



MEMORIA A LARGO PLAZO

Los recuerdos se almacenan en redes de neuronas de la corteza de asociación que se activan de forma coordinada.

Tálamo

Aquí relevan y se filtran la información sensorial y la procedente del hipocampo, que se dirigen hacia la corteza cerebral.

Corteza prefrontal

Interviene en la atención, en la memoria a corto plazo y también en la recuperación de la memoria a largo plazo.

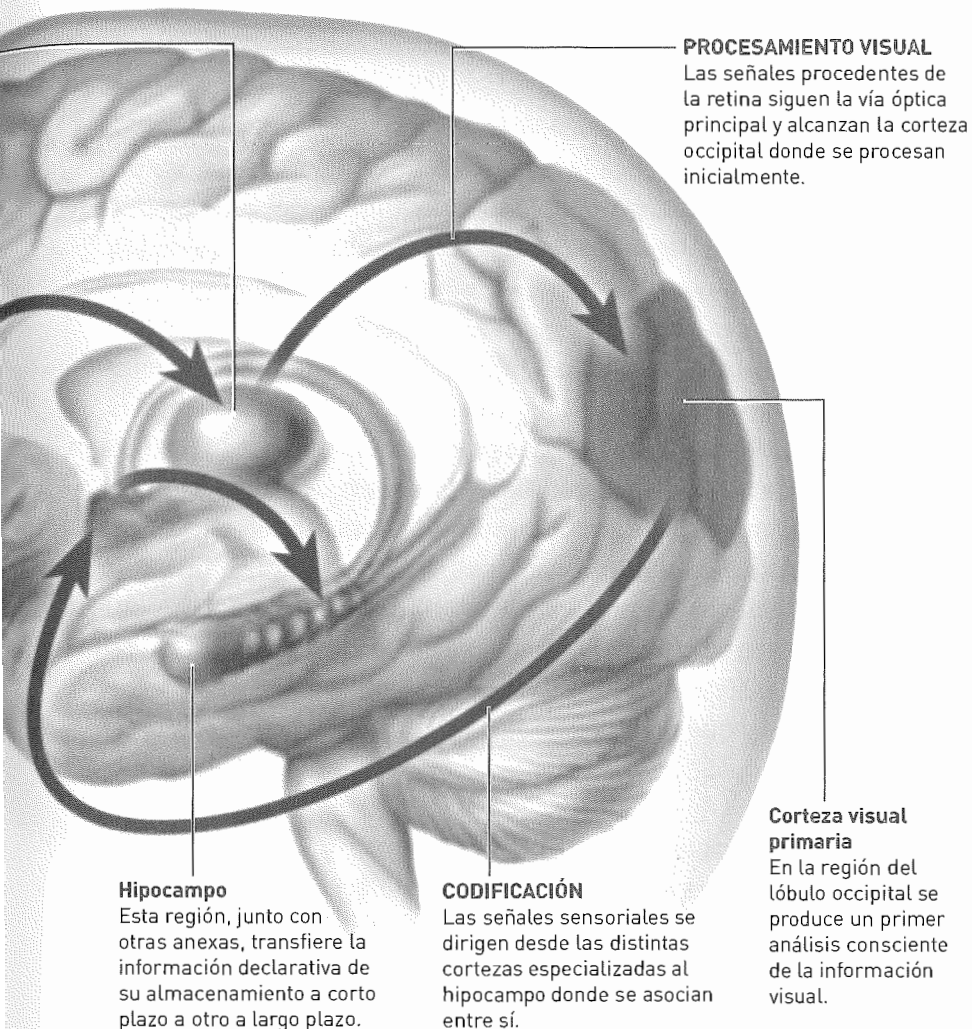
ATENCIÓN

Selecciona la información y determina qué parte de ella pasa de la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo.

MEMORIA SENSORIAL

El sistema visual puede retener durante breves instantes la información que alcanza la retina y que se pierde rápidamente.

po y la corteza cerebral se produce el almacenamiento a largo plazo en las conexiones sinápticas de las neuronas de la corteza cerebral de asociación. Estas neuronas forman las redes que conservan las huellas de memoria. La recuperación de los recuerdos a largo plazo depende de la corteza prefrontal.



y otras no nos las podemos quitar de la cabeza. El sueño desempeña un papel importante tanto en la estabilización de huellas en el cerebro como en el olvido al facilitar su borrado o desaparición.

La variedad y complejidad de las formas de aprender y almacenar recuerdos nos dan una idea del gran desafío que supone intervenir en estos procesos. Los aprendizajes más simples y sus bases neuronales son bien conocidos y en modelos animales se pueden potenciar o modificar con facilidad. En el ser humano las formas de actuar sobre el aprendizaje y la memoria son por el momento más globales e indirectas, pero se está cerca de actuar en los lugares donde se almacenan los recuerdos. Conocer las distintas formas de aprendizaje es crucial y será la primera cuestión a abordar, pero el auténtico reto es identificar en qué lugar o lugares del cerebro reside la huella neuronal de un aprendizaje concreto.

LOS CAMBIOS EN EL CEREBRO

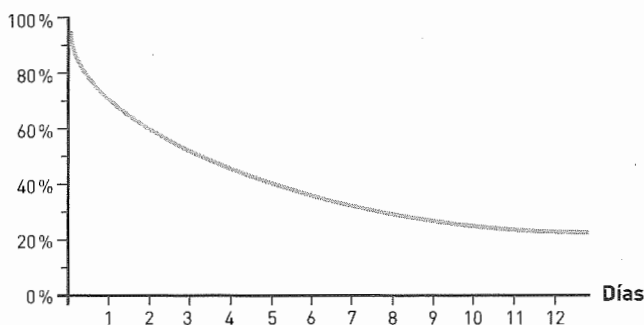
Los cambios en el comportamiento provocados por la experiencia y el aprendizaje se deben a modificaciones que se producen en el cerebro, localizadas principalmente en las conexiones sinápticas entre las neuronas. Las modificaciones debidas al aprendizaje no afectan solo a las conexiones entre dos o más neuronas, sino que tienen un alcance más amplio, ya que se extienden a circuitos o redes de neuronas. Por ello, es importante conocer dónde se producen los cambios y qué posibles circuitos se han modificado.

Dónde se producen los cambios: neuronas y redes neuronales

En su forma más simple, el sistema nervioso se configura como una red de neuronas que conecta distintas partes del organismo y cum-

> EL OLVIDO, PARTE DE LA MEMORIA

El olvido desempeña una importante función en el aprendizaje. De hecho, muchas de las cosas que sabemos del aprendizaje y la memoria surgen de la investigación sobre el olvido y la amnesia. Los estudios experimentales de la memoria comenzaron con las primeras investigaciones de laboratorio sobre el olvido de listas de palabras aprendidas. A finales del siglo XIX, el psicólogo alemán Hermann Ebbinghaus creó listas de palabras sin sentido que hacía aprender a sus voluntarios para comprobar cuáles recordaban en varias pruebas distribuidas a lo largo del tiempo. Hacia 1885 construyó las primeras curvas del olvido y estableció las primeras leyes de la memoria. Sobre los trabajos de Ebbinghaus se basaron las investigaciones de otros dos psicólogos alemanes, Georg Elias Müller y Alfons Pilzecker, quienes entre 1892 y 1900 desarrollaron conceptos clave como consolidación, interferencia de memoria y memoria a corto y a largo plazo. Uno de sus descubrimientos fue que la huella de un aprendizaje reciente es inestable durante cierto período de tiempo antes de que se vuelva más firme y resistente al olvido. Así pues, olvidar es necesario para aprender. El organismo recibe continuamente información y es lógico pensar que un sistema biológico limite su capacidad de almacenar y procesar datos. El cerebro borra información antigua y deja espacio para la nueva.



— Curva del olvido de Ebbinghaus. A medida que pasan los días, el porcentaje de recuerdo de lo aprendido descende, a no ser que se repase.

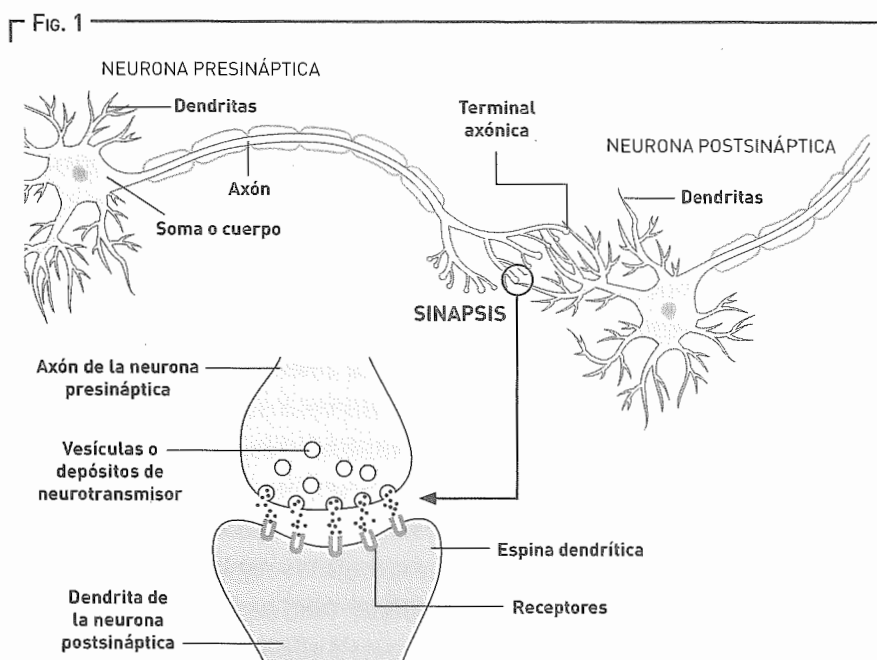
ple funciones esenciales: detecta, procesa o valora lo que ocurre en el exterior y en el interior del cuerpo a través de los órganos de los sentidos y reacciona lo más rápidamente posible ante los cambios de distinto tipo que se producen. En los seres más evolucionados existen núcleos o agrupaciones de neuronas, que procesan las señales del exterior y reaccionan ante el medio. En el ser humano este papel lo desempeña el cerebro, en particular la corteza cerebral, o recubrimiento exterior, así como otros núcleos de su interior o subcorticales. La corteza cerebral, o neocorteza, es la sede de la mayor parte de la actividad consciente y voluntaria. Cuenta con grandes regiones especializadas en sensación y movimiento. Las primeras, especialmente las de asociación, o neocorteza de asociación, desempeñan un importante papel en los recuerdos.

El sistema nervioso reacciona ante los cambios con respuestas internas y externas. Las primeras se producen a través de distintos órganos y sistemas corporales y son respuestas relacionadas con el metabolismo, la actividad inmunitaria o la producción de hormonas. Las segundas consisten en cambios externos y visibles a través del sistema motor o musculoesquelético. La actividad mental, como imágenes, sentimientos o recuerdos, puede originar también reacciones internas y externas. Estas reacciones no solo deben ser rápidas, ya que de ello depende a veces la supervivencia, sino coordinadas, dada la complejidad del organismo, y eficaces.

Conocer la configuración y el funcionamiento de las neuronas que forman el sistema nervioso ayuda a entender cómo se producen los cambios que permiten el aprendizaje. La mayoría de estas células poseen una estructura central, el cuerpo o soma celular, y una serie de prolongaciones, entre las que destacan las dendritas, zonas receptoras de estimulación química de otras neuronas, además de una prolongación principal, el axón, que transmite un impulso eléctrico, o potencial de acción, a una o más neuronas. Una neurona puede poseer conexiones o sinapsis con varios miles de neuronas. En la forma más simple de sinapsis puede distinguirse una neurona

presináptica, cuyo axón transmite un potencial de acción o impulso eléctrico y libera en su extremo, o terminal axónica, un neurotransmisor, sustancia que entra en contacto con los receptores químicos insertados en la membrana de la siguiente neurona, o neurona postsináptica. La activación de los receptores lleva, directa o indirectamente, a la apertura de los canales de iones en la membrana de la neurona postsináptica y al inicio de una nueva señal eléctrica o potencial postsináptico, que permite transmitir un nuevo potencial de acción o impulso nervioso a otras neuronas (fig. 1).

La neurona está separada del entorno por una membrana semipermeable, lo que da como resultado una desigual distribución de



Partes principales de una neurona y estructura básica de una sinapsis, con indicación de las vesículas o depósitos de neurotransmisor en la neurona presináptica y los receptores en la neurona postsináptica.

iones a ambos lados, con una diferente carga o potencial. Esta diferencia de potencial, más negativo en el interior que en el exterior, es el potencial de membrana, que se encuentra a unos -70 milivoltios o milésimas de voltio en estado de reposo. La apertura de los canales de iones a través de los que circulan cationes (iones con carga positiva), como el sodio, el potasio o el calcio, provoca un cambio rápido y pasajero en el potencial de membrana, el potencial postsináptico, que si es suficientemente intenso o se suma a otros potenciales en otros lugares de contacto cercanos, puede desencadenar en la neurona un nuevo impulso eléctrico o potencial de acción, que se propaga a lo largo del axón hacia otras neuronas. Esta es una de las principales funciones de las neuronas: responder rápidamente a señales químicas de otras neuronas y transmitir, a su vez, impulsos eléctricos a otras, lo que se entiende como la integración y transmisión de señales o de «información» a lo largo del sistema nervioso, para cumplir las funciones descritas de detección de los cambios, la interconexión entre tejidos y la organización de las reacciones.

Cuando el potencial postsináptico hace transitoriamente más positivo el potencial de membrana, se habla de *potenciales excitadores*. Puede ocurrir que los canales iónicos que se abran dejen paso a iones negativos o aniones, como el cloro, que vuelven más negativo el potencial de membrana de la célula y hacen más difícil que se genere un potencial de acción. En este último caso se habla de *potenciales inhibidores*. Que una sinapsis sea excitadora o inhibidora no depende tanto del tipo de neurotransmisor o de receptor, sino de la interacción entre ambos. El balance entre potenciales excitadores e inhibidores que se generan en las regiones dendríticas determina si habrá potencial de acción y cuál será la frecuencia de producción o de descarga de estos potenciales y, consecuentemente, la eficacia de la transmisión de señales a lo largo de los axones y, en general, de las vías que constituyen el sistema nervioso.

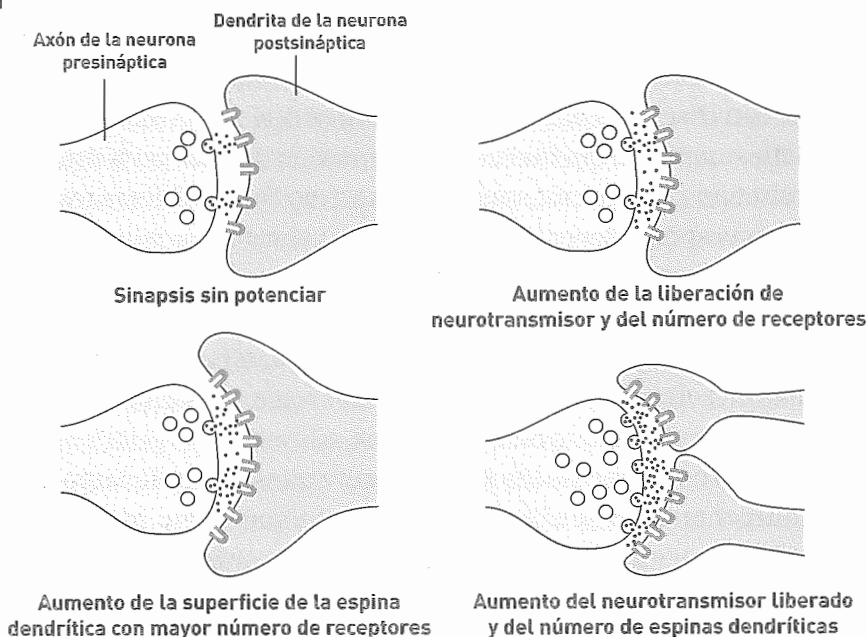
Las neuronas están siempre activas y presentan oscilaciones amplias en su frecuencia de descarga que dependen de diferentes

factores, entre ellos los ritmos internos de la célula o del resto del organismo, la acción de ciertas sustancias distintas a los neurotransmisores, como algunas hormonas, la activación y la expresión de genes, o diversas circunstancias que pueden hacer más o menos excitable o sensible una neurona al neurotransmisor o afectar a su capacidad de generar potenciales de acción. Estos factores que actúan como moduladores de la transmisión sináptica pueden influir en la rapidez y persistencia de un aprendizaje.

Las dendritas presentan abultamientos en forma de seta, llamados *espinas dendríticas*, en los lugares de contacto con la neurona presináptica. Estas espinas pueden tener un gran número de receptores que llevarán a que la sinapsis sea más eficaz al poder entrar en contacto con más moléculas del neurotransmisor. En este caso se sumarán más potenciales postsinápticos que harán más probable el disparo de los potenciales de acción. Además, en determinadas condiciones, también puede aumentar el número o tamaño de las espinas dendríticas y de la superficie de contacto entre neuronas, como consecuencia del paso reiterado del impulso nervioso y de la liberación del neurotransmisor. Estos cambios en la eficacia de una sinapsis son el resultado del aprendizaje y la base física de la memoria. El aprendizaje, pues, modifica las conexiones sinápticas, que se pueden identificar y observar como cambios concretos en las espinas dendríticas de estos circuitos. Se conocen ya muchos mecanismos de los que depende tanto el crecimiento sináptico como la pérdida de eficacia de la sinapsis (fig. 2).

En la eficacia de las sinapsis hay que tener en cuenta también que las neuronas se encuentran conectadas unas con otras formando redes o circuitos, con la peculiaridad que la activación de una de ellas, y el consecuente aumento en la frecuencia de descarga de potenciales de acción, puede activar otras muchas de la misma red. Por lo tanto, tan importante es saber qué ocurre en una neurona en particular como resultado de la experiencia, como saber de qué red forma parte.

Fig. 2



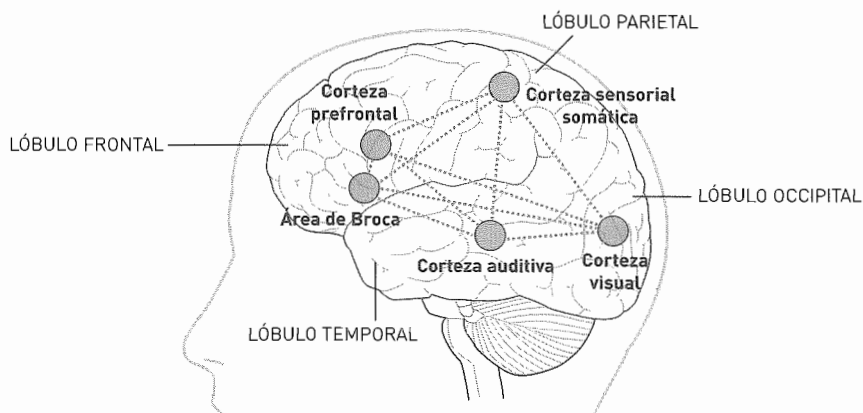
Efectos de la potenciación sináptica, que puede llevar a un aumento de la liberación de neurotransmisor y del número de receptores, a un incremento de la superficie de la espina dendrítica con un mayor número de receptores o a un aumento del neurotransmisor liberado y del número de espinas dendríticas.

Cada neurona participa en miles de circuitos o redes que representan o codifican elementos diferentes de un recuerdo y que permiten recuperarlo por entero a partir de un solo elemento. No aprendemos conductas, hechos o sucesos de forma aislada, sino en conexión con otros sucesos del contexto, incluyendo cuándo se producen. Una huella de memoria está conectada con otras. Por ejemplo, la palabra Francia y la imagen del país nos pueden venir a la mente porque nos encontramos en la calle con un amigo francés, escuchamos una canción de Edith Piaf, reconocemos el acento francés en una conversación o nos llama un pariente que pasa sus vacaciones en París. La

esencia del aprendizaje en el ser humano es la interconexión. Evocar un recuerdo es activar de nuevo el circuito o red que codifica los diferentes elementos o componentes de dicho recuerdo (fig. 3). No solo se han estudiado los cambios moleculares que se producen en un contacto sináptico sino qué efectos tiene la experiencia en estas redes o circuitos. Surgen de aquí dos estrategias o vías diferentes para potenciar el aprendizaje: actuar directamente sobre las neuronas implicadas o sobre las redes o sistemas de neuronas. De hecho, se han llevado a cabo experiencias que potencian o atenúan aprendizajes activando o silenciando neuronas en animales, así como numerosos estudios en seres humanos que potencian redes o sistemas cerebrales a través de distintos procedimientos.

El número de conexiones entre las neuronas varía a lo largo de la vida: aumenta durante el desarrollo, especialmente en los primeros años de vida y en la etapa posterior de la adolescencia, a las que

Fig. 3



Redes neuronales de memoria. Las huellas del aprendizaje se almacenan a largo plazo en redes cerebrales. Cada elemento de un recuerdo se localiza en el área sensorial correspondiente y todas están conectadas entre sí. La corteza prefrontal activa la recuperación de los recuerdos semánticos ya consolidados.

siguen fases de podado o reducción de las conexiones, que se vuelven más selectivas y más eficaces. El estudio de las conexiones entre neuronas, de los circuitos que estas forman entre sí y de las relaciones entre las distintas partes del cerebro es un campo de investigación importantísimo que explica el desarrollo del sistema nervioso, las funciones de las distintas áreas y por qué algunas de sus anomalías pueden dar lugar a trastornos mentales.

La evolución ha favorecido la abundancia de conexiones locales, es decir, entre neuronas cercanas, en los cerebros más voluminosos, y ha impulsado menos las conexiones a larga distancia entre regiones muy separadas. Este fenómeno, que posiblemente se debe al coste energético de los procesos implicados en la neurotransmisión, facilita que las regiones cerebrales, fuertemente interconectadas, se especialicen y actúen como módulos relativamente independientes que reciben y procesan señales de determinada naturaleza, separadas de otras diferentes. De ahí la especialidad funcional de distintas regiones cerebrales en la visión, la audición, la actividad motora o la producción de lenguaje, por ejemplo. El almacenamiento de una experiencia o de una habilidad motora también tiende a estar localizado y se puede saber dónde actuar para potenciarlo o desactivarlo.

Cómo se producen los cambios en las sinapsis y su persistencia

Durante muchos años, algunos científicos, entre ellos el neurólogo austríaco Sigmund Freud, padre del psicoanálisis, propusieron que la memoria consistía en modificaciones estructurales de las neuronas y sus conexiones. A finales del siglo XIX, el psiquiatra italiano Eugenio Tanzi afirmó que el aprendizaje se basaba en la alteración de la fuerza de sinapsis ya existentes debida al uso que llevaría a un aumento en la conducción sináptica. El paso continuado del impul-

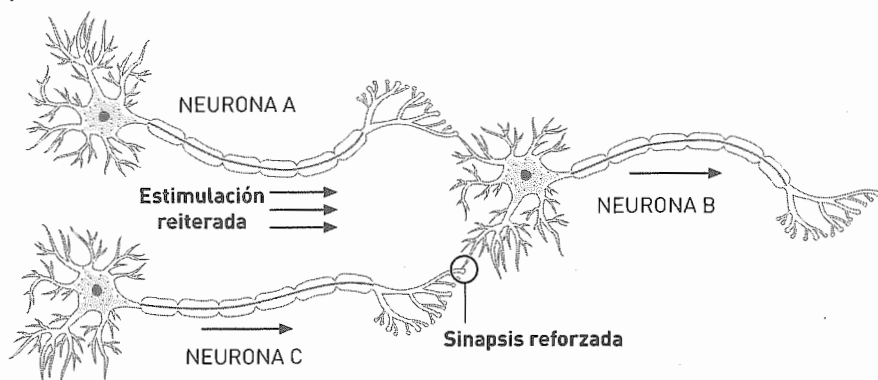
so nervioso a través de una neurona provocaría una hipertrofia que se manifestaría en el alargamiento de las ramificaciones celulares y en el aumento de sus conexiones con otras. A principios del siglo XX el neurocientífico español Santiago Ramón y Cajal atribuyó también el aprendizaje al crecimiento neuronal, que no se detendría en edades tempranas y continuaría en el adulto, de manera que los mismos procesos de formación de conexiones que se producen durante el crecimiento del sistema nervioso serían la causa del fortalecimiento sináptico y del aprendizaje. Como resultado de ello se establecerían nuevas conexiones en función de la experiencia.

Dos células o sistemas de células que están continuamente activas al mismo tiempo, tenderán a convertirse en asociadas, de manera que la actividad de una facilitará la de la otra.

DONALD HEBB

A mediados del siglo XX, el psicólogo canadiense Donald O. Hebb propuso que el proceso de aprendizaje se desarrollaba en circuitos neuronales, o asambleas de células nerviosas, que para ser estables a largo plazo deben conllevar cambios en la estructura de las sinapsis. Con el uso repetido se produciría una modificación sináptica que facilitaría la conexión entre las neuronas. Casi al mismo tiempo, el neurofisiólogo polaco Jerzy Konorski formuló una idea parecida. Una de las bases del fortalecimiento de las conexiones, o de la disminución de la resistencia sináptica, sería la activación conjunta, presináptica y postsináptica, intuición de Hebb que fue confirmada en su momento. La coincidencia de la estimulación de una neurona a través de una sinapsis con un cambio en las propiedades de esa misma neurona (por ejemplo, el hecho de que se encuentre activada o sensibilizada previamente por los efectos de otra sinapsis diferente) hace que se refuerce la primera sinapsis. En la misma neurona deben coincidir, por lo tanto, una estimulación presináptica, procedente de otra neurona, con una activación postsináptica iniciada antes (fig. 4).

Fig. 4



Sinapsis de Hebb. La estimulación repetida de una neurona A activa o sensibiliza una neurona postsináptica B, de manera que los potenciales postsinápticos provocados por una tercera neurona presináptica C desencadenan potenciales de acción con más facilidad y su sinapsis con la neurona B se refuerza.

La investigación reciente ha avanzado estudiando modelos de aprendizaje simple en animales con un sistema nervioso sencillo: insectos, anélidos y moluscos. Al tratarse de animales que ejecutan respuestas sencillas y al depender el aprendizaje de un número limitado de neuronas, se ha conseguido determinar cuáles de ellas son esenciales en la adquisición u olvido de un comportamiento y establecer los mecanismos neurales implicados. Así, el neurocientífico estadounidense Eric R. Kandel, uno de los principales investigadores en este campo, llevó a cabo estudios en un molusco llamado liebre de mar (*Aplysia californica*) y confirmó que algunos de los procesos básicos descritos en invertebrados eran muy similares a los que se dan en mamíferos.

Investigaciones más precisas descubrieron cambios estables en el funcionamiento sináptico de muchas neuronas cerebrales de mamíferos, observados inicialmente en tejidos neuronales *in vitro*. En concreto, Terje Lømo descubrió en 1966 en el hipocampo,

estructura situada en el lóbulo temporal del cerebro, un tipo de sinapsis cuya activación o estimulación reiterada, a alta frecuencia, provocaba potenciales postsinápticos mayores a los habituales, y esta mayor activación o potenciación se mantenía durante períodos de tiempo prolongados, por lo que se conoce este proceso como *potenciación a largo plazo*. Numerosos investigadores han estudiado desde entonces secciones, o rodajas, del hipocampo de ratones que pueden mantenerse activas durante un tiempo relativamente largo en cultivo para ser analizadas en condiciones razonables de control experimental. Los hallazgos de estos experimentos se confirmaron en animales *in vivo*. Esta facilitación puede mantenerse durante mucho tiempo y conlleva entonces cambios estructurales en las sinapsis debidos a la transcripción de genes.

A día de hoy este es el principal mecanismo sináptico identificado que parece estar en la base de los distintos tipos de aprendizaje. Procesos idénticos o similares subyacen a la formación de gran número de memorias. La transmisión aumenta cuando la neurona postsináptica produce mayor respuesta, o está más potenciada como se dice en términos más técnicos. Pero cuando la frecuencia de estimulación es menor, puede disminuir la frecuencia de respuesta, y en este último caso se dice que la respuesta postsináptica presenta depresión.

La mayor o menor propensión a potenciarse depende de la influencia de otras sinapsis adyacentes que preparan o sensibilizan a la neurona postsináptica en el sentido que proponía Hebb. Se ha hablado antes de distintos factores que modulan la transmisión del impulso nervioso, muchos de ellos potenciando o debilitando las sinapsis. El aprendizaje depende de las condiciones del cerebro. En la metáfora del escultor es la materia con la que trabaja, ya que su mayor o menor plasticidad cambia con la edad. Como se ha dicho, el que un suceso afecte al cerebro depende del estado del mismo, de la atención que se presta a la situación, de las condiciones que anteceden y que le siguen. El estado del organismo, más activo o más

despierto, relajado o emocionado, hace que la posibilidad de alterar las conexiones entre las neuronas sea mayor o menor. Este importante aspecto de la actividad cerebral, la plasticidad, se desarrollará

Recordar, lejos de ser un proceso simple y pasivo, es de naturaleza compleja y activa.

ALEXANDER ROMANOVICH LURIA

también más adelante. Los ejemplos de cómo un determinado aprendizaje se modula por la actividad de otros sistemas, incluyendo los que nos mantienen más despiertos o más atentos, abren la puerta a la posibilidad de llevar a cabo aplicaciones importantes en la adquisición y recuperación de habilidades.

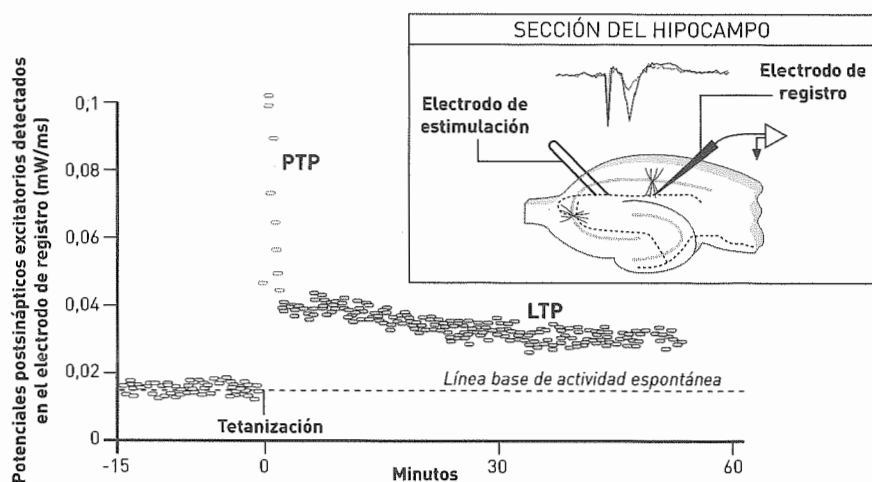
El cerebro necesita actividad, de manera que, si no se estimula, las neuronas mueren. Cuando no se practica una habilidad, las regiones cerebrales de las que esta depende se alteran, y tanto las células como las conexiones existentes entre ellas desaparecen. Además, se va perdiendo flexibilidad con la edad. En un contexto de prolongación de la vida sana y útil, de longevidad creciente y de aumento de la proporción de personas ancianas en la población general, será crucial extender la capacidad de aprender hasta edades avanzadas, con actividades como estudiar idiomas, manejar sistemas informáticos o ejercitar otras habilidades complejas. Pueden contribuir a ello los avances tanto para reforzar el aprendizaje como para retrasar el envejecimiento a través de la ingeniería genética.

CÓMO MEJORAR EL APRENDIZAJE

Durante siglos, la humanidad ha intentado influir en el cerebro para mejorar el aprendizaje y la memoria. Estos esfuerzos han sido equiparables a los que se han hecho para mantener la salud y la fortaleza física de la juventud frente al paso del tiempo. Hoy mejorar el aprendizaje sigue siendo un objetivo de muchos científicos. Se están llevando a cabo numerosas experiencias en el ser

> POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO EN EL HIPOCAMPO

En la segunda mitad del siglo xx se intentaba identificar qué tipo de sinapsis presentaba cambios persistentes en su actividad, consistentes en aumentos en los potenciales postsinápticos, como consecuencia de la estimulación repetida (tetanización). Sin embargo, estos aumentos eran muy breves e incapaces de sostener procesos de aprendizaje. El descubrimiento de la potenciación a largo plazo en sinapsis del hipocampo por Terje Lømo, un ejemplo de la cual se muestra a continuación, fue uno de los avances clave en la neurociencia del aprendizaje. Los potenciales postsinápticos de la neurona de la región CA3 del hipocampo se mantienen en un valor bajo hasta que se inicia la tetanización. Se observa entonces una elevación de los potenciales postsinápticos o potenciación posttetánica (PTP), seguida de un mantenimiento de los potenciales que presentan una amplitud más elevada que antes de la potenciación. Esta amplificación de la respuesta se mantiene hasta al menos una hora y constituye una potenciación a largo plazo (LTP).



- Respuesta a los estímulos en sinapsis que han sufrido LTP. Arriba, se observa la disposición de los electrodos en una sección del hipocampo. En la gráfica se aprecian los valores de los potenciales postsinápticos excitadores detectados y el tiempo.

humano y en animales para alterar el funcionamiento cerebral y potenciar la capacidad de aprender, así como para atenuar o suprimir los efectos desfavorables de determinadas circunstancias puntuales o crónicas sobre el desarrollo, la estructura y las funciones del sistema nervioso que facilitarían la aparición de algunas enfermedades mentales.

El conocimiento de los procesos descritos anteriormente ha servido para mejorar el aprendizaje. Así, la investigación de los mecanismos celulares ha permitido modificarlos en el mismo lugar donde se producen. En el futuro serán modificados muchos otros procesos. Las técnicas y procedimientos utilizados para mejorar el aprendizaje se basan generalmente en las propiedades del sistema nervioso, como su actividad eléctrica o metabólica, y en su sensibilidad a distintos agentes.

Modulación del sistema nervioso

Durante muchos años se ha intentado modular o estimular el cerebro mediante sustancias estimulantes, como cafeína, anfetamina, metilfenidato o cocaína, entre otras. Por ejemplo, la cafeína disipa la somnolencia y la fatiga y mejora la atención y la capacidad de aprender de forma indirecta. Los otros estimulantes, o potenciadores cognitivos como también se los llama, son más potentes, pero presentan importantes efectos secundarios, entre ellos la adicción. En la actualidad se desarrollan continuamente nuevos compuestos y técnicas para mejorar el aprendizaje y la memoria, de momento solo a través de la modulación indirecta de los circuitos donde se produce el aprendizaje.

Una de las técnicas más utilizadas es la estimulación eléctrica del cerebro. Las neuronas, y el tejido nervioso en general, son sensibles a la estimulación química, eléctrica, magnética, sonora y óptica. Mediante la estimulación eléctrica cerebral localizada

en determinadas regiones se pueden fortalecer aprendizajes y potenciar la adquisición de habilidades mentales y motoras. La estimulación eléctrica y la magnética (que actúa creando un campo magnético) suelen aplicarse a través de electrodos o imanes, respectivamente, situados en el cuero cabelludo para que alcancen las zonas del cerebro que se desean. Estas técnicas se utilizan también para reforzar la actividad cerebral disminuida en caso de lesión.

La estimulación cerebral dirigida a regiones más profundas del cerebro de momento se aplica de forma limitada al tratamiento de determinadas enfermedades. Sin embargo, hoy comienza a investigarse la estimulación cerebral profunda para potenciar o inhibir conductas y para mejorar la memoria. En el futuro cercano, esta técnica, que ahora emplea cables y microelectrodos, se aplicará mediante estimulación óptica o por medio de nanopartículas que liberen neurotransmisores o neuromoduladores. Las personas podrán aplicarse su propia estimulación cerebral del tipo que sea o bien portarán dispositivos que lo harán en función del estado o actividad de la zona que se estimule. Será práctica habitual modificar el sueño nocturno en función del esfuerzo de aprendizaje del día siguiente o de la necesidad de recordar lo ya aprendido días antes.

Modificación de la actividad cerebral y del comportamiento

Otras técnicas detectan la actividad de determinados sistemas biológicos, entre ellos el sistema nervioso central, y la convierten en una señal visible, como sonidos o luces (de ahí la denominación que reciben de *biofeedback*). Este tipo de señales, junto con algunas instrucciones y entrenamiento, sirven de orientación para alterar algunas características de la señal biológica. Tradicionalmente se ha tratado de modificar la actividad cardiovascular (por ejemplo, el

ritmo cardíaco o la presión arterial) o los ritmos electroencefalográficos para conseguir cierto control sobre ellos.

Cuando la señal biológica que se detecta y se transforma procede del sistema nervioso central, como la actividad electroencefalográfica o la actividad metabólica medida a través del consumo de oxígeno, se habla de técnicas de *neurofeedback*. Los equipos basados en estas técnicas se conocen como interfaces cerebro-computadora y se emplean especialmente en rehabilitación, entre otras muchas aplicaciones. Destacan los brazos robóticos conectados a ordenadores que reciben señales cerebrales y las convierten en impulsos que ponen en movimiento máquinas o prótesis. En un procedimiento habitual se detectan patrones de actividad eléctrica, o de consumo de oxígeno cerebral, asociados a la realización de un movimiento, que el ordenador reconoce y transforma, de manera que se pueden guiar con el pensamiento miembros, exoesqueletos o máquinas. Estas aplicaciones abren un amplio campo de atención a personas con importantes limitaciones de movimientos, lo que incluye lesiones medulares o de otro tipo. Permiten también realizar una cierta lectura del pensamiento a personas con dificultades severas de comunicación, por ejemplo, en estados de coma. Las posibilidades de este tipo de técnicas son cada vez mayores. Las prótesis se complementarán con sensores que transmitirán señales como hacen los receptores de sensaciones de la piel. La información que recojan, como el tacto o la temperatura, se retransmitirá al cerebro, reforzando el efecto. De este modo, los brazos artificiales se asemejarán cada vez más en sus funciones a los naturales. En el futuro estas técnicas se extenderán a la mejora en la conectividad entre áreas cerebrales potenciando la actividad de las redes neuronales, lo que redundará en mayor flexibilidad y rapidez para aprender.

No obstante, los avances más recientes y más prometedores en la modificación de la actividad cerebral para implantar y borrar recuerdos se encuentran aún en la investigación animal. El mejor conocimiento de los mecanismos celulares del aprendizaje permite la im-



— Arriba a la izquierda, dispositivo para una interfaz cerebro-computadora. A la derecha, aplicación de estimulación magnética transcraneana. Abajo, silla de ruedas controlada por la mente mediante una interfaz cerebro-maquina.

plantación y el borrado de recuerdos. Conociendo, por ejemplo, las células que se activan durante un aprendizaje del miedo, que serían las mismas que lo harían durante el recuerdo o reactivación de ese mismo miedo, se las puede modificar. En modelos animales se ha conseguido localizar las neuronas y las sinapsis que participan en un aprendizaje asociativo del miedo, análogo a los que se dan en el ser humano. Entonces se puede actuar sobre las neuronas implicadas mediante diferentes procedimientos: poniendo en ellas sustancias que intervienen en el desarrollo celular para reorganizar los circuitos de memoria y provocar el olvido, o bien silenciando estas neuronas por medio de técnicas ópticas y genéticas, y a través de rayos láser, para borrar un recuerdo. La estimulación luminosa de regiones localizadas del cerebro se realiza habitualmente mediante cables, pero puede hacerse ya con nanopartículas capaces de recibir y emitir luz de determinadas longitudes de onda en las proximidades de las neuronas que intervienen en el aprendizaje. Las posibilidades terapéuticas que se derivan de identificar y actuar sobre las neuronas y los circuitos implicados son enormes. En un futuro y con más precisión se podrán estimular estas regiones, construir recuerdos o influir en ellos.

En modelos animales se ha conseguido también detener adicciones actuando directamente sobre las neuronas y sinapsis causantes del comportamiento adictivo. Es posible que este llegue a ser el medio más rápido y eficaz de acabar con las adicciones y resolver uno de los ejemplos más claros de la pérdida de control sobre el comportamiento y de las consecuencias destructivas que acarrea. Del mismo modo, este tipo de tratamientos se podría extender a otras conductas automáticas no deseadas y a estados emocionales negativos.

En principio se puede mejorar el aprendizaje y la memoria en la vida cotidiana mediante técnicas muy accesibles. Una forma corriente de aprender citada anteriormente es el aprendizaje de hábitos, que se lleva a cabo a través de la repetición e imitación de movimientos, y de la adquisición por ensayo y error de destrezas,

desde la más simple a la más compleja. Pues bien, la adquisición de hábitos puede facilitarse actuando directamente sobre las regiones cerebrales correspondientes por medio de la administración de neurotransmisores o por la estimulación profunda.

A nivel conductual, se puede desarrollar también el aprendizaje implícito a través de videojuegos y de realidad virtual. La práctica de videojuegos puede alterar áreas cerebrales y mejorar la realización de muchas tareas. Cada vez se utilizan más en el aprendizaje a edades tempranas, en rehabilitación y en la vejez, al tiempo que se conocen mejor los cambios que provocan. Aprender una destreza o un oficio pasará a ser una actividad accesible para muchos sin invertir años, o las seis mil o diez mil horas de práctica que reclaman algunos especialistas.

Por lo tanto, las posibilidades de actuación sobre el cerebro para mejorar el aprendizaje y la memoria son ya muy interesantes, pero se pueden ampliar todavía mucho más. Describir los descubrimientos actuales y los caminos que se abren hacia el futuro de la autorregulación cerebral en este ámbito es viajar por los límites del conocimiento sobre el cerebro y de las técnicas capaces de influir en él y cambiarlo en nuestro beneficio. Se trata, en definitiva, de aumentar el control sobre nuestro cerebro y sobre nosotros mismos para mejorar la salud y la calidad de vida.

LAS FORMAS DE APRENDER Y RECORDAR Y SUS EFECTOS EN EL CEREBRO

Todos los aprendizajes, desde los más simples hasta los más complejos, dejan su huella en diferentes regiones y sistemas cerebrales. Detectar dónde se producen estos cambios y cuál es su naturaleza permitirá intervenir y actuar sobre el aprendizaje y la memoria.

La interacción continua entre el organismo y el ambiente hace que el cerebro y la conducta se adapten y ajusten a las circunstancias. Cualquier experiencia del tipo que sea, por ejemplo caminar por una ciudad desconocida, ver una película, escuchar una canción o sufrir un dolor intenso, se traduce en modificaciones de la función, la estructura o la configuración del cerebro y en el comportamiento. La capacidad del cerebro de reorganizarse constituye su reacción normal cuando se enfrenta a experiencias muy variadas, como la práctica y ejercicio de actividades, la dieta, las lesiones, los fármacos o el estrés. Los cambios más intensos se producen durante los períodos críticos del desarrollo, sobre todo en edades tempranas, cuando la plasticidad de las neuronas es mayor. Esta flexibilidad no se pierde al terminar estos períodos críticos, sino que continúa, aunque de forma más limitada, conforme pasan los años.

Las experiencias positivas o negativas marcarán el desarrollo del cerebro. El psicólogo estadounidense Mark R. Rosenzweig demostró que los animales criados en ambientes enriquecidos y expuestos

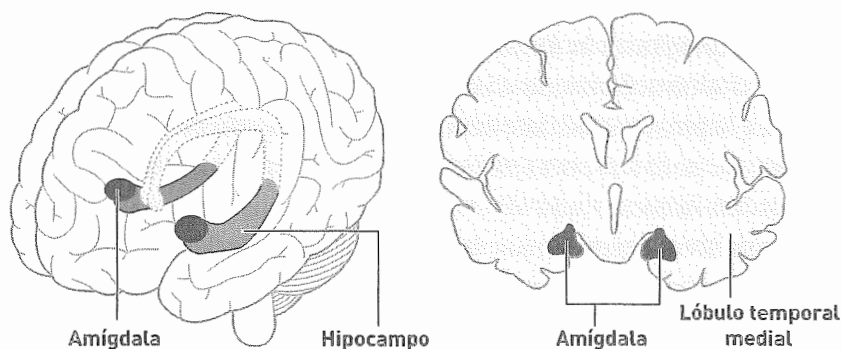
a una estimulación rica y variada, como disponer de espacio amplio con posibilidad de movimientos, acceso a objetos de distintos colores, contacto con congéneres y audición de música o sonidos, experimentaban un crecimiento de las prolongaciones de las neuronas de la corteza cerebral. Las experiencias negativas, como la privación, la desnutrición o el maltrato, también alteran el desarrollo y pueden provocar la reducción del volumen de la sustancia gris cerebral y de las conexiones entre las distintas regiones cerebrales. En algunos casos, se trata de efectos parciales y reversibles. En otros, sobre todo en edades tempranas y cuando se dan durante un período prolongado, perjudican el desarrollo del sistema nervioso central, lo que se acompaña de trastornos del comportamiento.

Los efectos de una crianza penosa son patentes en niños que han sufrido estancias prolongadas en centros de acogida en condiciones de privación y carencias nutritivas y de contacto durante más de seis meses. En algunos niños, aunque no en todos, se observan problemas en el desarrollo cerebral y en la conducta cuando llegan a la adolescencia y se convierten en adultos jóvenes. El deterioro afecta a los sistemas sensoriales y a zonas del cerebro relacionadas con el aprendizaje, la detección de amenazas, la regulación de las emociones y la anticipación de recompensas o gratificaciones.

Los sistemas sensoriales son muy sensibles a las experiencias tempranas negativas. Se observa reducción de la sustancia gris, es decir, menor número de neuronas y más pequeñas, y de las conexiones en las cortezas sensoriales, así como del número y la densidad de los haces de fibras que unen las cortezas sensoriales con el resto del cerebro. El deterioro afecta especialmente al hipocampo, implicado en el aprendizaje y la formación de recuerdos, y cuyo volumen disminuye cuando las condiciones negativas citadas ocurren entre los tres y cinco años de edad o en el período prepuberal, entre los once y los trece. Por el contrario, el volumen de algunos núcleos subcorticales, como los que constituyen la amígdala, aumenta, lo que se manifiesta en reacciones más inten-

> LA INFLUENCIA DEL ENTORNO URBANO

El entorno, la educación y la cultura también modifican el funcionamiento del cerebro humano. Así, el de las personas que se han criado y viven en una ciudad reacciona de forma diferente a situaciones de estrés social que el de quienes se han criado o han vivido la mayor parte de su vida en el campo. En 2011 el psiquiatra alemán Florian Lederbogen descubrió que los habitantes de las ciudades muestran mayor actividad de la amígdala cerebral en situaciones de estrés interpersonal. La amígdala es una estructura del lóbulo temporal que interviene en las reacciones ante acontecimientos relevantes, principalmente de carácter negativo, es sensible a señales de amenaza o peligro, y genera, junto con otras regiones cerebrales, la emoción del miedo. Su mayor actividad en los habitantes de las ciudades revela una mayor propensión a identificar situaciones como peligrosas, unida a respuestas posiblemente más intensas. Los efectos del entorno de la crianza se manifiestan también en una actividad diferente de las áreas cerebrales que controlan la amígdala. Las personas que han vivido en la ciudad desde su nacimiento hasta los quince años muestran mayor dificultad para controlar su comportamiento en situaciones de estrés. Como consecuencia de ello, presentan una mayor vulnerabilidad frente a este estado mental.



- La amígdala y el hipocampo se encuentran en las regiones más internas, o mediales, del lóbulo temporal medial. Poseen importantes conexiones entre sí que explican la fuerte influencia de las emociones en el aprendizaje y la memoria.

sas a estímulos y situaciones emocionales, en la detección rápida de amenazas o en respuestas agresivas, de defensa o de evitación en situaciones sociales. Estas condiciones favorecen la aparición de conductas de tipo impulsivo o agresivo. Hay que tener en cuenta también que la herencia genética proporciona mayor o menor vulnerabilidad y que todas las personas no sufren por igual estas alteraciones.

El desarrollo cerebral también puede verse condicionado por otro tipo de experiencias negativas. En las personas amputadas, se observa que el área cerebral que recibía las sensaciones procedentes del miembro ausente responde a las procedentes de los receptores sensoriales cercanos e intactos. El cerebro de los ciegos de nacimiento está organizado de forma diferente al de los videntes, de manera que las áreas visuales están invadidas por las sensaciones auditivas y por las que procesan la sensibilidad del cuerpo, especialmente la táctil. Se desarrollan más otros sentidos que ocupan mayor territorio y procesan mayor actividad de los sentidos intactos. Por lo tanto, las neuronas compiten entre sí por la estimulación. Por así decirlo, los sistemas sensoriales más utilizados se extienden y colonizan las regiones que no reciben estimulación.

A efectos prácticos, los procesos de reorganización cerebral han abierto las puertas a la mejora de la rehabilitación de personas con lesiones o alteraciones de distinto origen. No obstante y como se ha dicho, la plasticidad cerebral en la persona adulta está limitada. También se podrá reparar el cerebro en el futuro al atenuar las circunstancias externas que afectan a su desarrollo a través de la ingeniería genética y compensar los efectos perniciosos sufridos en la gestación, el parto y la crianza.

Se puede concluir, por lo tanto, que la experiencia cambia el cerebro de distintas formas y en distintas regiones. El cerebro, por su parte, está siempre preparado para aprender y necesita estimulación para funcionar adecuadamente.

LOS APRENDIZAJES MENOS CONSCIENTES

Aunque se aprende de muchas formas, los diferentes tipos de aprendizaje operan en combinación más que aisladamente. Todos repercuten de forma similar en la configuración y el funcionamiento del cerebro, aunque en sistemas distintos. Los aprendizajes que dependen menos de la conciencia son los implícitos o no declarativos, cuya adquisición o realización es a menudo automática e inconsciente.

Los aprendizajes más simples consisten en la disminución de una reacción cuando un estímulo o una situación se repite, proceso que se denomina *habitución*, o en el aumento de la intensidad de una respuesta cuando se reiteran estímulos nocivos o muy intensos, lo que se conoce como *sensibilización*.

La habitución es una forma de aprendizaje negativo, ya que se aprende a dejar de hacer algo. Así, en el ser humano la reacción ante un estímulo nuevo, o reflejo de orientación, se atenúa progresivamente hasta desaparecer cuando el estímulo se repite y deja de ser nuevo. Por ejemplo, si a un recién nacido se le presenta a su lado un sonido, mirará hacia ese lado y se acelerará su ritmo cardíaco. Si se repite el sonido varias veces, dejará de mirar en esa dirección y el latido recuperará su frecuencia anterior. Su cerebro habrá dejado de prestar atención a lo que no es relevante.

La sensibilización se manifiesta, por el contrario, cuando aumenta la intensidad de un reflejo ante un estímulo inocuo o poco intenso después de haber presentado varias veces otro estímulo potencialmente dañino o aversivo. Estos estímulos aversivos poseen la propiedad de aumentar la reactividad general del sistema nervioso, que se manifiesta en una respuesta más fuerte ante cualquier otro estímulo. La sensibilización puede observarse cuando una persona asustada reacciona de forma rápida y excesiva a un ruido casi imperceptible, a una sombra o a un simple roce o toque, mientras que en otras circunstancias no reaccionaría o lo haría de una forma muy tenue.

La habituación y la sensibilización aparecen también en especies dotadas de un sistema nervioso con un número relativamente pequeño de neuronas donde se puede estudiar con precisión cuáles

Una de las características fundamentales de la memoria es que se constituye por etapas.

ERIC KANDEL

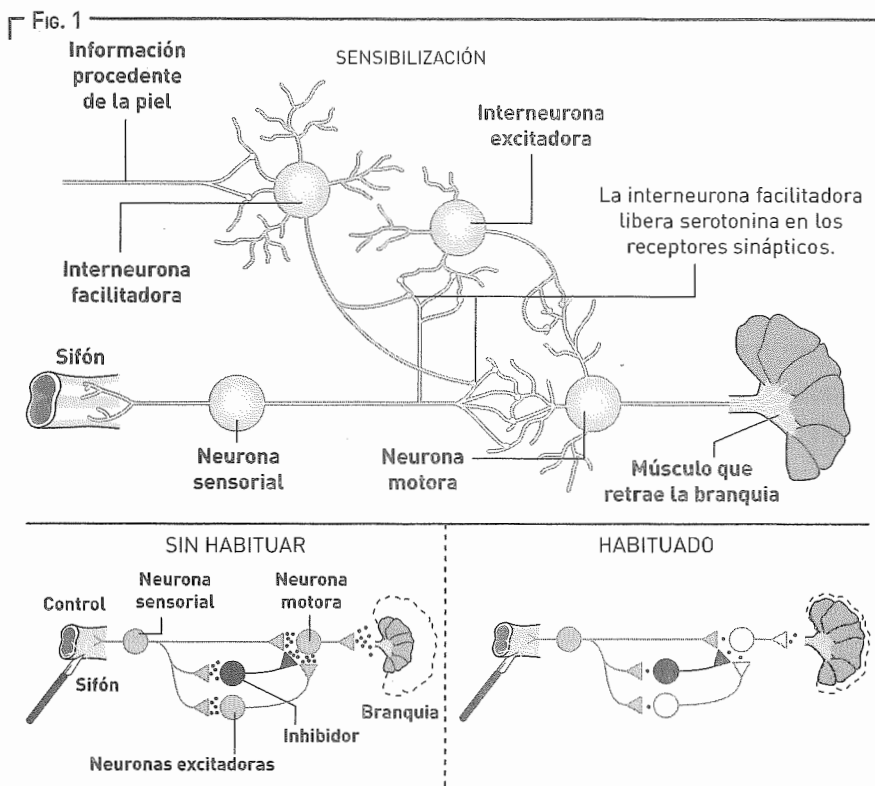
son las células y los circuitos implicados y qué cambios moleculares se producen en ellos. Fue así como Eric R. Kandel y otros investigadores descubrieron las sinapsis y los circuitos que rigen estos aprendizajes simples en el molusco *Aplysia californica*. Habituación y sensibilización se debían a la disminución y el aumento, respectivamente, de la li-

beración de neurotransmisores inducidos por los niveles de calcio disponibles dentro de la célula. Se comprobó que la transcripción genética y la síntesis de proteínas son necesarias para la persistencia de la sensibilización. Todos los procesos de aprendizaje conllevan en mayor o menor medida la transcripción o bloqueo de genes, parte de los cuales están también involucrados en el desarrollo del sistema nervioso. Se identificaron las proteínas o los interruptores que activan los genes que prolongaban la sensibilización, con el consiguiente aumento del número de las sinapsis y de la superficie de contacto entre neuronas.

Estos hallazgos le valieron a Kandel la concesión del premio Nobel de Medicina o Fisiología en el año 2000. No solo descubrió los mecanismos moleculares de un aprendizaje simple, sino que encontró la pista, o el eslabón perdido, que explicaba cómo un aprendizaje a corto plazo puede mantenerse a largo plazo (fig. 1).

Aprender a reconocer

Más complejo que los anteriores es el aprendizaje perceptivo, que se manifiesta al reconocer rostros, lugares u objetos que se han visto



Sensibilización y habituación del reflejo de retirada del manto de la branquia en *Aplysia californica*. Cuando se toca el sifón, contrae el manto para proteger la branquia (comportamiento), pero si se toca muchas veces seguidas, se habitúa y deja de encogerse (aprendizaje).

antes. Lo mismo puede decirse de olores, voces, sonidos o acordes musicales. Identificar una cara familiar, por ejemplo, es un proceso muy rápido que se da en las circunstancias más variadas, en situaciones que difieren en ángulos, posiciones y condiciones de aspecto y luminosidad. Esta facultad indica un alto grado de estabilidad en la respuesta de las neuronas que codifican las facciones. La capacidad de reconocimiento va más allá de las características físicas citadas,

siempre cambiantes, y muestra que estímulos complejos se convierten en memorias abstractas a largo plazo, en las que lo importante es el conjunto y no los detalles. Las neuronas que se ocupan de la identificación de rostros se localizan principalmente en las regiones inferiores del lóbulo temporal, aunque también se encuentran en otras estructuras, como en la amígdala, el hipocampo y zonas adyacentes.

El neurocientífico argentino Rodrigo Quian Quiroga, director del Centro de Neurociencia de Sistemas de la Universidad de Leicester, que encontró estas neuronas, observó que algunas de ellas respondían selectivamente al presentar una imagen de la Torre Eiffel y ante el rostro de la actriz Jennifer Anniston. Fue así como acuñó el término de *neurona Jennifer Anniston*. Llevó a cabo diversos experimentos en pacientes despiertos que iban a ser intervenidos para controlar la epilepsia, implantando en su cerebro microelectrodos y registrando la actividad eléctrica de células individuales sin causar daño ni dolor, procedimiento similar al empleado por el neurólogo y neurocirujano estadounidense Wilder Penfield. Comprobó que estas neuronas aumentan su frecuencia de descarga y dan la máxima respuesta solo ante estímulos muy específicos, como rostros de un conocido o de una persona famosa, objetos, paisajes o monumentos. Y se activan también, aunque en menor medida, ante imágenes relacionadas, ya sean parecidas o de la misma categoría que el estímulo original. Así, la neurona Jennifer Anniston se activa también ante imágenes de otras actrices y la neurona Torre Eiffel lo hace igualmente ante otros monumentos.

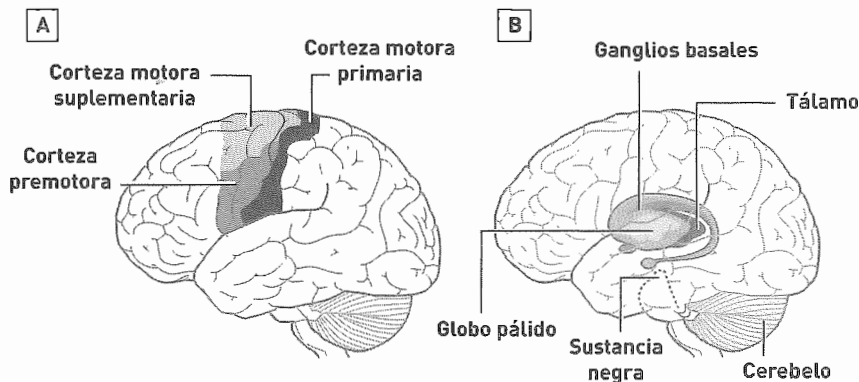
Aprender habilidades o hábitos motores

A un nivel distinto se encuentra el aprendizaje de habilidades o hábitos motores, un proceso que lleva a adquirir destrezas motoras muy variadas en situaciones de todo tipo de la vida diaria. Los movimientos, ya sean amplios o precisos, conscientes o automáticos,

suelen darse en cadenas o secuencias. Se basan en su inicio y en su despliegue en las estrechas conexiones que se forman entre estímulos específicos y la activación rápida y certera de músculos. Estos movimientos y el momento o secuencia claves para ejecutarlos se aprenden lenta y gradualmente, se perfeccionan con el tiempo, pasan a ser automáticos y se realizan de forma inconsciente.

Suelen distinguirse dos fases en este tipo de aprendizaje. Durante la primera se desarrolla un proceso consciente basado en las conexiones entre las regiones motoras y sensoriales de la corteza cerebral. Es una fase costosa en términos de tiempo y fatiga, en la que intervienen la imitación, la práctica, la corrección de errores y las instrucciones. Al mismo tiempo que se aprenden y ejecutan estos movimientos, los impulsos se dirigen también desde la corteza cerebral a estructuras subcorticales, fundamentalmente a los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo (fig. 2). Es allí donde se producen los cambios neuronales que llevan a establecer los automatismos.

Fig. 2



Áreas de la corteza motora (A) y ganglios basales (B) de los que depende el aprendizaje de destrezas. En la adquisición, el control de la conducta depende de las cortezas motoras, pero cuando ya se ejecuta automáticamente depende de los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo.

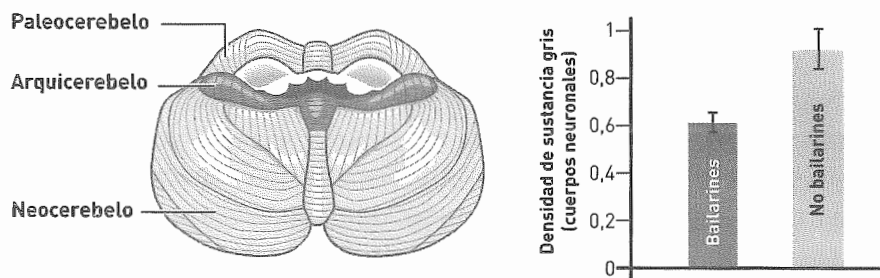
En una segunda fase, estas regiones subcorticales envían sus impulsos o instrucciones a las regiones motoras corticales para ejecutar los movimientos y reaccionar ante los estímulos adecuados. Las destrezas motoras pasan a realizarse con precisión, de forma rápida y autónoma, casi sin conciencia, lo que permite atender, hasta cierto punto, a otros estímulos o realizar otras tareas. En la vida cotidiana se habla de multitarea al describir la capacidad de realizar una actividad automatizada mientras se ejecuta otra distinta. Esto solo puede llevarse a cabo con éxito cuando los sistemas sensoriales que participan son diferentes, como ocurre, por ejemplo, cuando se está conduciendo y hablando con otra persona.

Cuando la experiencia motora es intensa y especializada, se altera la estructura y la función del cerebro. Por ejemplo, el volumen de la corteza cerebral auditiva de los músicos profesionales aumenta generalmente. En los violinistas y otros músicos de cuerda, las regiones cerebrales que controlan la actividad motora precisa de sus dedos abarcan otras zonas adyacentes de manera que son más extensas que las de las personas que no tocan estos instrumentos. La práctica de una tarea espacial compleja produce también cambios estructurales en el hipocampo. Se ha investigado a este respecto a los taxistas de Londres, quienes han de someterse a un largo período de prácticas, un mínimo de dos años, para aprender las calles y las rutas de la zona metropolitana y así poder pasar el examen que les dará acceso a una licencia. El hipocampo posterior de estos conductores tras las prácticas es mayor que el de los no conductores, y los cambios son proporcionales al tiempo que llevan en la profesión.

En este tipo de aprendizaje, desempeñan un papel muy importante los sistemas dopaminérgicos, llamados así por ser la dopamina su principal neurotransmisor, que también actúa en los ganglios basales. Intervienen no solo en el aprendizaje de habilidades motoras sino, como se verá a continuación, en las situaciones placenteras, en la acción de las drogas y en las habilidades cognitivas que se conocen como *funciones ejecutivas* relacionadas con la atención

> EL CEREBRO DE LOS BAILARINES

En las artes escénicas se puede encontrar otro ejemplo de la alteración de la estructura y la función del cerebro. En 2015 la neurocientífica Yuliya Nigmatullina y sus colaboradores del Imperial College de Londres descubrieron que la práctica del ballet clásico reduce el vértigo y las respuestas del sistema vestibular a la rotación rápida y continua de la cabeza. Este sistema, que se encuentra en el oído interno, es uno de los responsables del mantenimiento del equilibrio. En la mayoría de las personas el giro rápido de la cabeza o de todo el cuerpo provoca de forma automática sensaciones de vértigo y mareo, que son menores y mucho más breves en quienes han practicado ballet clásico desde al menos los seis años. Su cerebelo, muy implicado en la coordinación del movimiento, muestra menor densidad de materia gris en el cerebelo vestibular, o arquicerebelo, la región que recibe información de los receptores sensoriales vestibulares. Esta reducción del volumen de cuerpos o somas neuronales en el cerebelo vestibular es proporcional a los años de práctica de ballet. En comparación con los no bailarines, presentan también menor conectividad entre el sistema vestibular y distintas regiones del cerebelo y de la corteza cerebral. Todo ello hace que se atenúen las respuestas a la rotación y disminuya el vértigo.



- El cerebelo con la ubicación del arquicerebelo, donde la densidad de cuerpos neuronales es menor en los bailarines que en los no bailarines. La menor sustancia gris y la menor conectividad de las vías vestibulares atenúan la sensación de vértigo.

concentrada, con el mantenimiento de la información en la conciencia durante un período de tiempo limitado, o memoria a corto plazo, y con la capacidad de generalizar comportamientos aprendidos en situaciones nuevas.

Los sistemas dopaminérgicos se originan en la parte inferior del cerebro, en el tronco o tallo cerebral, y se extienden a regiones más anteriores con importantes efectos sobre toda la corteza cerebral. Las proyecciones a los ganglios basales y al cuerpo estriado, especialmente en su porción dorsal, la más externa y cercana a la corteza parietal, poseen funciones motoras. Con la edad, la actividad de este sistema disminuye y no solo se observan más dificultades para realizar movimientos precisos, sino en muchos otros ámbitos. Uno de los efectos es la dificultad creciente para adquirir nuevas destrezas y para generalizarlas o extenderlas a situaciones nuevas. Pensemos en los problemas que tienen las personas mayores para aprender y practicar ciertos deportes o, más corrientemente, para manejar nuevas aplicaciones informáticas o nuevos teléfonos móviles.

Esta forma de adquirir habilidades no se limita a movimientos, ya que se da en muchos ámbitos, entrelazada con otras formas de aprendizaje. Por ejemplo, las habilidades lingüísticas en el aprendizaje de idiomas tienen que ver casi tanto o más con el desarrollo de automatismos, la repetición y práctica de estructuras gramaticales en el contexto adecuado, que con dominar el vocabulario.

RECORDAMOS LAS COSAS QUE PERCIBIMOS JUNTAS

Otros tipos de aprendizajes implícitos son los asociativos. Asociamos las cosas que percibimos juntas y tendemos a recordarlas juntas. Suelen distinguirse dos principales formas de aprendizaje asociativo. Por un lado está el condicionamiento clásico, llamado también *pavloviano*, debido a que sigue el modelo del fisiólogo y psicólogo ruso Iván Pavlov, que a principios del siglo XX con-

siguió que un perro respondiera con salivación al sonido de una campana previamente asociada con la comida. Por otro lado está el condicionamiento instrumental o por refuerzo, por el que, en su forma más simple, la probabilidad de que un comportamiento se repita aumentará si le sigue un acontecimiento placentero o reforzador.

El cerebro construye de forma automática conexiones entre sucesos y experiencias que aparecen en el mismo contexto o que comparten aspectos comunes. Esto se puede comprobar estudiando la actividad cerebral del ser humano cuando se presentan los mismos estímulos por separado o unos junto a otros. En concreto se pueden investigar los cambios en la actividad metabólica cerebral, por ejemplo el consumo de oxígeno y glucosa, mediante técnicas como la resonancia magnética funcional, que proporciona imágenes con cierta precisión espacial de los lugares de mayor actividad cerebral absoluta o relativa. Además de construir una imagen de la actividad cerebral, se pueden analizar con mayor precisión los cambios en el oxígeno consumido que arrojan patrones o regularidades más detallados de lo que sucede en la zona investigada.

En un experimento típico de formación y recuerdo de asociaciones se presentan dos estímulos, imágenes o palabras, de distinto contenido. Se observa que inicialmente se activan regiones cerebrales diferentes. Esto es patente si se presentan la primera vez por separado: la contemplación de una imagen activa un conjunto de regiones características, distintas a las que activa la contemplación de otra imagen diferente. Ahora bien, si a continuación se presentan los mismos estímulos emparejados varias veces seguidas, se comprueba que estos activan regiones cercanas: el cerebro ha reorganizado su actividad en función del contexto de presentación. Si pasado un tiempo, se presenta un elemento del par y se pide a la persona que nombre el contenido del otro elemento del par, se activan las mismas regiones cerebrales en los dos estímulos, el que se presenta y el que

se quiere recordar. La recuperación de un elemento, una imagen o un sonido, ha provocado en el cerebro la reactivación automática de las redes neuronales que corresponden al otro elemento del par: se percibe algo y se anticipa lo que está relacionado.

A causa de la asociación de pares de imágenes, el recuerdo de un par provoca el reconocimiento y asociación del par anterior o del siguiente. Se da un aprendizaje implícito, de preparación o *priming*, parecido a la anticipación de los acordes de una canción cuando se termina la que la precede en una secuencia, como ocurre al escuchar CD, discos de vinilo o casetes. Este proceso es un ejemplo de la interrelación que existe entre las huellas de aprendizaje. Presentar un estímulo hace que sea más fácil y rápido reconocer, actualizar o recordar uno parecido o conectado con él. Asociamos las cosas que percibimos juntas y eso es exactamente lo que hace el cerebro: activar simultáneamente las redes que las codifican.

El aprendizaje del miedo

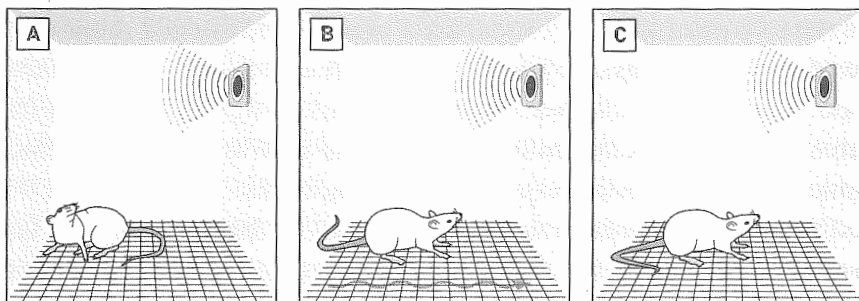
Los estímulos potencialmente dañinos o nocivos se asocian con facilidad y rapidez a otros estímulos presentes en una situación. Esto es lo que sucede con el miedo, una emoción que surge como respuesta a amenazas físicas y sociales y que está formada por reacciones de tipo conductual y fisiológico. Al primer grupo pertenecen las respuestas de evitación, escape de la situación, agresión o paralización. Al segundo tipo corresponden reacciones vegetativas dependientes del sistema nervioso simpático como la aceleración del ritmo cardíaco, la elevación de la presión arterial, la sudoración o la defecación. En el ser humano las respuestas aprendidas del miedo desencadenan reacciones similares a las de otras especies, a las que hay que sumar las sensaciones subjetivas o sentimientos de temor. En la vida diaria, el hecho de pasar junto a un lugar en el que se ha sufrido una experiencia negativa hace aflo-

rar sentimientos desagradables. Respuestas anómalas de miedo, intensas y duraderas, acompañan a algunos trastornos mentales. Por el contrario, lugares, personas, situaciones u objetos asociados a estados placenteros evocan sentimientos de agrado. Algunas terapias psicológicas utilizan esta propiedad para atenuar o eliminar sensaciones negativas exageradas o inadaptadas.

Como se adquieren, y también como se olvidan o extinguen, las respuestas de miedo son uno de los procedimientos más empleados para estudiar los mecanismos cerebrales del aprendizaje. Las redes que codifican el aprendizaje del miedo, necesarias para la supervivencia, son similares en muchas especies. Este aprendizaje sigue el procedimiento básico pavloviano, en el que un estímulo neutro, frecuentemente un sonido (estímulo condicionado), se presenta unido, simultáneamente o poco antes, a otro estímulo potencialmente dañino o nocivo, como una descarga eléctrica (estímulo incondicionado). Después de presentarse ambos estímulos juntos varias veces, el sonido evoca en los animales una respuesta de miedo, frecuentemente la paralización o respuesta condicionada que se aprende rápidamente y que tarda en desaparecer. Si el sonido se presenta varias veces sin el estímulo incondicionado, la respuesta del miedo desaparece progresivamente, es decir, se olvida o extingue. En modelos simples de aprendizaje del miedo en ratones, la extinción del aprendizaje no es la desaparición o borrado de la respuesta condicionada, sino la aparición de una nueva reacción, y una nueva huella neuronal, que compite con la respuesta del miedo, a la que frena (fig. 3).

Los trabajos de los neurocientíficos estadounidenses Joseph E. LeDoux, Michael Davis y otros investigadores han permitido conocer cómo se forma la respuesta aprendida del miedo, que se inicia en la amígdala cerebral al coincidir las vías sensoriales procedentes de los estímulos condicionados e incondicionados en uno de sus núcleos, la amígdala lateral, estructura clave de la red cerebral del miedo. Cuando se produce la activación conjunta en algunas de sus neuronas provocada por los dos estímulos tiene lugar la potencia-

Fig. 3



Aprendizaje de la respuesta condicionada del miedo. (A) El ratón escucha un sonido (estímulo condicionado) sin que cambie su conducta. (B) Recibe una descarga eléctrica (estímulo incondicionado) al mismo tiempo que el sonido, y reacciona paralizándose (respuesta incondicionada). (C) Cuando se emite el sonido se paraliza.

ción a largo plazo. Además de la amígdala, otros componentes de la red que codifica esta reacción condicionada, y donde se dan también los correspondientes cambios neuronales, son el hipocampo y la zona prefrontal de la corteza frontal, o corteza prefrontal. Cada uno de ellos contribuye a esta reacción de manera diferente, dependiendo de las características del condicionamiento. La manifestación de estos cambios neuronales es la paralización o la respuesta condicionada de miedo ante un sonido.

En algunas ocasiones, la reacción de miedo aparece ante una situación o un contexto general en el que se encuentra el animal. En este caso, la paralización se produce no solo ante un estímulo concreto de la situación sino ante toda la situación o ante elementos aislados de ella. Se habla entonces de miedo al contexto, en el que el hipocampo desempeña un papel central, junto con regiones adyacentes del lóbulo temporal medial.

El hipocampo, que se encuentra en la parte más interna o medial del lóbulo temporal, tiene una función crucial en la codificación y almacenamiento de algunos tipos de recuerdos. Ya en la década de

1930, Wilder Penfield observó que la estimulación eléctrica de células del lóbulo temporal en seres humanos provocaba la reactivación de recuerdos. Datos clínicos derivados de lesiones quirúrgicas del hipocampo en los dos hemisferios llevaron a estudiar más a fondo sus funciones en la memoria, esenciales en la codificación inicial de los aprendizajes explícitos o declarativos, en la interrelación de recuerdos y, sobre todo, en el aprendizaje episódico, basado en las relaciones entre un recuerdo y las circunstancias espaciotemporales en las que se adquirió. La principal función del hipocampo es la de relacionar entre sí los datos contextuales, conservarlos

Aplicar el estímulo era como presionar el botón de inicio en una grabadora. Las memorias empezarían a reproducirse ante los ojos del paciente, en tiempo real.

WILDER PENFIELD

durante un tiempo y contribuir a su almacenamiento más permanente o consolidación en redes neuronales de la corteza cerebral de asociación. En los roedores, esta región se ocupa del aprendizaje de claves espaciales y de los comportamientos de orientación y recorrido de rutas. En el ser humano, junto a las funciones espaciales, posee otras más generales, ya que es la estructura esencial para la codificación y el recuerdo del aprendizaje episódico.

Pueden inducirse falsas memorias del miedo estimulando las neuronas que codifican en el hipocampo el recuerdo de lo sucedido en un contexto, de manera que cuando el animal se encuentra en otro contexto nuevo y diferente emite la respuesta que aprendió en el primero.

El aprendizaje por las consecuencias o por refuerzo

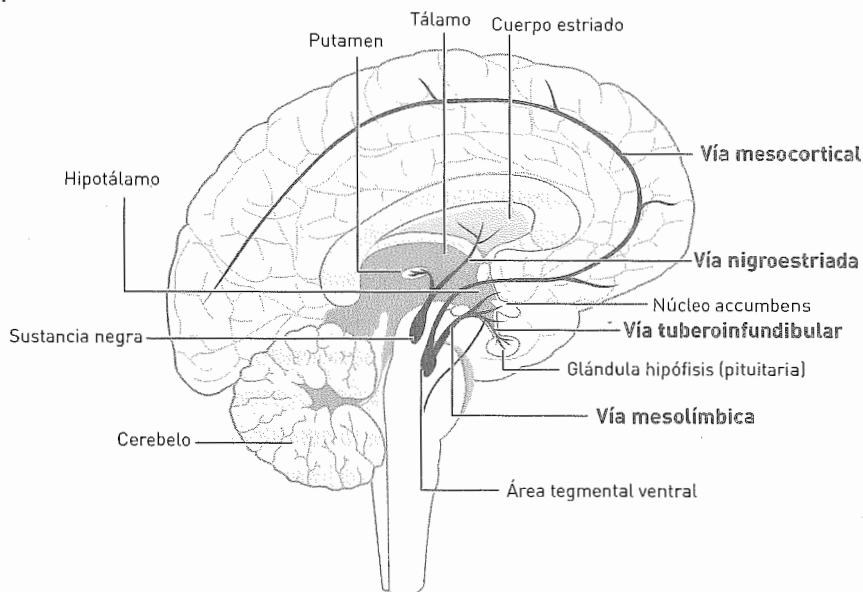
El otro tipo de aprendizaje asociativo, el condicionamiento instrumental (aprendizaje por las consecuencias o por refuerzo), es una

de las formas más potentes de aprender y se basa en los cambios en la conducta provocados por las consecuencias de las acciones. Los acontecimientos que siguen a un acto hacen que este tienda a repetirse o, por el contrario, a no realizarse en el futuro. El resultado es la ejecución de un comportamiento en una situación determinada que lleva a una gratificación o la finalización de una situación desagradable, que se suele denominar *refuerzo* o recompensa. A través de esta forma de aprender el cerebro anticipa y actualiza el valor de predicción que adquieren las señales asociadas a un comportamiento y a sus consecuencias.

El aprendizaje por refuerzo está asociado a los experimentos típicos de la rata de laboratorio que presiona una palanca o recorre un laberinto para obtener alimento. En el ser humano, los refuerzos van más allá de las necesidades básicas, como el hambre o la sed. Son frecuentemente aquello que nos gusta, que buscamos e incluso por lo que luchamos: la compañía, el afecto y el contacto con los seres queridos, los lugares o paisajes favoritos, las aficiones o las ocupaciones que nos entretienen (por ejemplo, deportes, cine, música o baile). Las recompensas económicas, el poder, el estatus, el trabajo bien hecho, el reconocimiento de quienes nos rodean o de la comunidad tienen un alto poder gratificante e influyen poderosamente en las conductas humanas. Un tipo de recompensa es el conocimiento o información de los resultados de nuestras acciones que se utiliza en algunas técnicas, como el *biofeedback* o *neurofeedback*, para cambiar la conducta.

Al tratarse de un aprendizaje motor, intervienen las regiones vistas en el aprendizaje de habilidades motoras, pero además se activan los sistemas de la recompensa cerebral, estrechamente relacionados con los ya citados sistemas dopaminérgicos, en especial las partes ventrales o más profundas de los ganglios basales. De estos sistemas forma parte el núcleo accumbens, una estructura cerebral que posee extensas conexiones dopaminérgicas con otras regiones (fig. 4).

Fig. 4



Sistemas dopaminérgicos. Se originan en la sustancia negra y en el área tegmental ventral del tronco o tallo cerebral. Las vías dopaminérgicas se dirigen al cerebro anterior, hacia los ganglios basales y el núcleo accumbens. Intervienen en el aprendizaje por refuerzo, la conducta motora y otras funciones cognitivas.

El aprendizaje por refuerzo se activa por recompensas naturales, como la alimentación o la conducta sexual, por la novedad, por la administración de sustancias químicas, por la estimulación eléctrica cerebral y por las estimulaciones ya citadas propias del ser humano. Su activación disminuye conforme se repite la recompensa: uno se acostumbra y adapta a lo bueno que, a largo plazo, puede cansar o aburrir. Las recompensas inesperadas o las señales inesperadas de recompensa liberan dopamina, promueven el aprendizaje y refuerzan la conducta. Por ello, gustan más las fiestas o los regalos sorpresa que los esperados. También, por ello es más eficaz el refuerzo intermitente que el continuo.

Este sistema se activa más ante los incentivos o las señales de una recompensa que ante la propia recompensa, de manera que influye más en la anticipación que en el disfrute o consumación. Así, es frecuente que guste más anticipar o planificar un suceso agradable que el propio suceso. Es un sistema que anticipa el refuerzo, selecciona la conducta aprendida adecuada y reacciona comparando lo esperado con lo recibido o disfrutado. Si la recompensa que se obtiene es menor que la esperada, según las experiencias anteriores, aparece un error de predicción y la actividad dopaminérgica disminuye. La respuesta motora tenderá a perder fuerza y disminuirá la probabilidad de que ocurra. Si la consecuencia es mejor de lo esperado, estamos ante un error de predicción positivo. En este caso, la actividad de este sistema aumentará bruscamente, la respuesta tenderá a repetirse y las señales del contexto asociadas a ella activarán el sistema en el futuro, pero la recompensa por sí misma dejará poco a poco de provocar respuestas. Anticipar y prepararse para lo que va a ocurrir es una de las principales funciones del cerebro.

En resumen, los sistemas dopaminérgicos contribuyen de manera decisiva a identificar los estímulos asociados a un posible refuerzo y las respuestas más adecuadas según la experiencia pasada en esa situación u otras semejantes. Modulan el aprendizaje potenciando o, en su caso, inhibiendo la plasticidad sináptica, es decir, la mayor o menor facilidad con la que se produce el aprendizaje. Tras la adquisición del aprendizaje, el siguiente paso es su consolidación.

LA CONSOLIDACIÓN Y LA MEMORIA EXPLÍCITA

La información procedente de la experiencia se almacena, persiste, se recupera y se altera en la memoria. Parte de la información almacenada temporalmente durante un tiempo limitado en la memoria a corto plazo se puede consolidar, es decir, estabilizar y re-

forzar, y pasar a un almacén a largo plazo bajo ciertas condiciones: que se pueda asociar rápidamente a otra información ya almacenada, que se someta a práctica mental o repetición, o que contenga carga emocional. En el ejemplo típico de intentar recordar un número telefónico o el nombre de una persona que acabamos de conocer, se observa que si no se da alguna de las circunstancias anteriores, ese dato se pierde muy rápidamente. La memoria a corto plazo forma parte también de lo que llamamos consciencia o experiencia consciente, que es lo que tenemos en la mente en un momento determinado, e incluye tanto recuerdos anteriores como algunos de los datos sensoriales que están incidiendo en ese momento sobre el organismo.

La memoria a corto plazo se basa en el mantenimiento de la información gracias a la activación continua, pero transitoria, de sinapsis de redes neuronales de las cortezas sensoriales. La corteza prefrontal desempeña un papel muy importante en el mantenimiento de datos en la memoria a corto plazo para su utilización inmediata en otros procesos, lo que se denomina propiamente memoria de trabajo. Este tipo de memoria está muy influida por neuronas dopaminérgicas. La eficacia de la memoria de trabajo muestra una relación de U invertida con la activación de tales neuronas: los niveles de actividad dopaminérgica medios van asociados a un mejor rendimiento en tareas de memoria de trabajo cuando se ejecutan, por ejemplo, tareas de retención y repetición de dígitos por parte del sujeto experimental. Los niveles altos o bajos de actividad dopaminérgica van asociados a un menor rendimiento.

La memoria a largo plazo es más estable y tiene una enorme capacidad, teóricamente ilimitada. Los aprendizajes implícitos, de naturaleza más rígida que los explícitos, se localizan en las diferentes regiones y sistemas vistos anteriormente. Los de tipo perceptivo lo hacen en las neocorteza cerebrales asociativas correspondientes a cada sistema sensorial, visual, auditivo y táctil, por ejemplo, en estrecha conexión con el resto de las regiones. Los automatis-

mos motores lo hacen en las regiones implicadas en el movimiento: cortezas motoras, ganglios basales, tálamo y cerebelo.

La memoria explícita o declarativa (que se puede expresar de forma verbal y consciente), ya sea de naturaleza episódica (referida a acontecimientos vinculados al tiempo y al espacio) o semántica (referida a conocimientos generales, datos y conceptos), requiere, al menos en sus primeras fases de adquisición y consolidación, la intervención del lóbulo temporal medial y, en especial, del hipocampo. El fortalecimiento de las conexiones entre las neuronas de las redes corticales es un proceso gradual que se basa en la interacción prolongada entre la corteza cerebral y el hipocampo. Pasado un tiempo, las huellas de lo aprendido se estabilizan y almacenan en las áreas sensoriales correspondientes, lo que también incluye el lóbulo temporal. Cuando los recuerdos ya están consolidados, su mantenimiento y recuperación no dependen del hipocampo, pero sí de la corteza prefrontal, que desempeña un importante papel en la reactivación de las redes neuronales. Esto explica que la información semántica, de contenido o conceptos, se adquiera en un contexto dado y se almacene al principio como episódica, pero con el paso del tiempo los recuerdos se separan del contexto, se vuelven menos detallados, más generales, y persisten enlazados con otros recuerdos.

La recuperación de un recuerdo se basa en la reactivación total o parcial de la red o conjunto de neuronas que lo codifican. Estas reproducen la actividad asociada a la experiencia del estímulo, que puede conocerse tanto a nivel molecular como a un nivel más general de redes o regiones cerebrales, lo que permite influir en ella.

La formación y la permanencia de una huella de memoria son procesos dinámicos sometidos a distorsiones que la deterioran con facilidad y la transforman de distintas maneras, por ejemplo a través del estado emocional o de la incorporación de información nueva en el momento de la recuperación. No obstante, tenemos una impresión subjetiva de estabilidad que hace que concedamos a nuestros recuerdos más consistencia y veracidad de las que mere-

cen. Por ejemplo, una persona puede narrar sucesos de su infancia, que en realidad pertenecen a un hermano, o revivir un acontecimiento aportando detalles que no se corresponden con los de otros testigos. Se tiende a recordar en forma de narraciones, generalizaciones o conjuntos, contruidos con datos verdaderos, pero también con otros distorsionados o falsos que en su día se incorporaron al recuerdo o lo deformaron. Se conserva un esquema o un armazón, lo que parece ser esencial, y se asocia con detalles presentes o no en la situación en que se aprendió.

La recuperación o reactivación de un recuerdo lo fortalece, pero también puede debilitarlo, proceso que se denomina *reconsolidación*. La reactivación lo vuelve transitoriamente inestable y, por tanto, susceptible de ser alterado de diferentes formas. Lo más frecuente es que se incorpore nueva información que no estaba presente en el momento de su adquisición y que se asocia por pertenecer a acontecimientos similares o por formar parte del contexto en que se produce la recuperación.

Al recordar y reactivar las sinapsis de las redes que codifican y sustentan una huella, por ejemplo a través de un mayor número de receptores o de mayor superficie de contacto entre las neuronas, aquellas pasan a un estado inestable, pudiendo ser potenciadas, atenuadas o borradas. La recuperación activa el hipocampo que vuelve a consolidar el recuerdo fortaleciendo nuevas conexiones, lo que requiere también la síntesis de nuevas proteínas, como ocurre en la potenciación a largo plazo persistente. Durante la recuperación pueden producirse también interferencias debidas a la acción de agentes amnésicos, como sedantes o inhibidores de la expresión genética o de la síntesis de proteínas. En animales, la inhibición de la síntesis de proteínas que se produce inmediatamente después de la recuperación de un recuerdo puede impedir su recuperación posterior.

Las terapias psicológicas buscan a menudo recuperar o actualizar un recuerdo afectivo negativo en un entorno seguro y asociarlo a estímulos más agradables o más racionales y reinterpretar

tarlos de otra forma. Así se guardarían en la memoria con menos contenido afectivo. En el futuro, se podrá recuperar un recuerdo negativo y modificarlo a voluntad para aumentar o disminuir su carga afectiva (algo que ya se ha llevado a cabo en modelos animales). Se guardará entonces con una carga afectiva menos negativa o totalmente favorable.

MODULACIÓN DEL APRENDIZAJE

En el aprendizaje intervienen diferentes procesos, relacionados con el estado del cerebro, facilitándolo o perjudicándolo indirectamente. La coactivación de dos neuronas que está en la base de distintos tipos de aprendizaje se ve facilitada a menudo por sistemas moduladores, como el citado sistema dopaminérgico. Existen, además, otros sistemas cerebrales y condiciones que modulan el aprendizaje y contribuyen a la plasticidad de las sinapsis.

Así, los sistemas cerebrales que nos mantienen despiertos o potencian la atención influyen también en el aprendizaje. Son sistemas variados que poseen neurotransmisores específicos. Los más importantes, como el sistema dopaminérgico, se originan en el tronco cerebral desde donde se dirigen a otros núcleos y también de forma distribuida a toda la corteza cerebral.

También desempeña un papel destacado el sistema noradrenérgico, llamado así por su principal neurotransmisor, la noradrenalina. Su influencia es tanto indirecta, despertando y manteniendo despierto el cerebro, como directa, facilitando la potenciación a largo plazo en las sinapsis que intervienen en el aprendizaje. Este sistema interviene, por ejemplo, en el condicionamiento de la respuesta de miedo.

Las neuronas de la amígdala se coactivan al recibir información de las neuronas que transmiten señales auditivas, al mismo tiempo que se mantienen fuertemente activadas por el estímulo

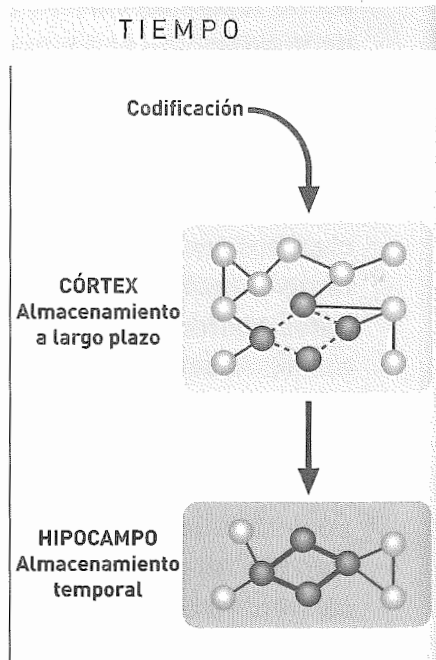
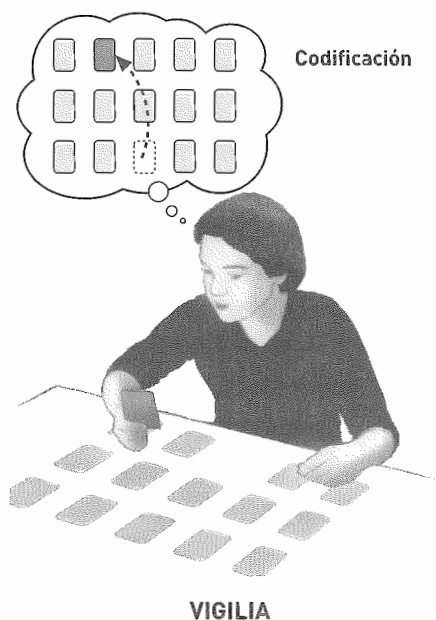
aversivo o incondicionado. En esta situación se producirán cambios sinápticos, en concreto la potenciación a largo plazo, que son la base de este aprendizaje asociativo. Ahora bien, la activación conjunta puede no ser suficiente en condiciones moderadas de aprendizaje pero sí cuando la neurona recibe señales del sistema noradrenérgico, de manera que la estimulación noradrenérgica en las neuronas de la amígdala potencia y facilita el condicionamiento de miedo. Como se vio con anterioridad, para potenciar el aprendizaje se emplean muchas sustancias que aumentan el nivel de activación y despiertan utilizando el sistema noradrenérgico y otros sistemas moduladores.

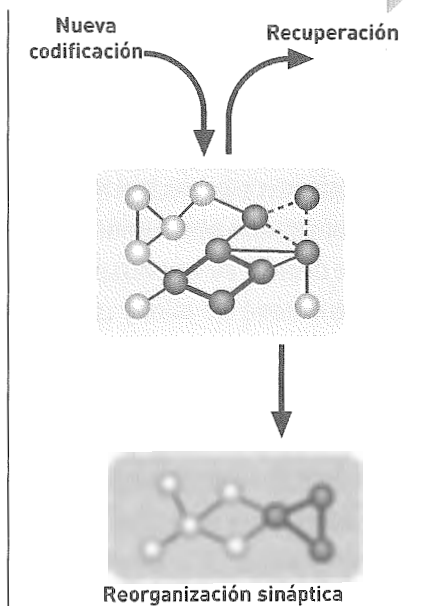
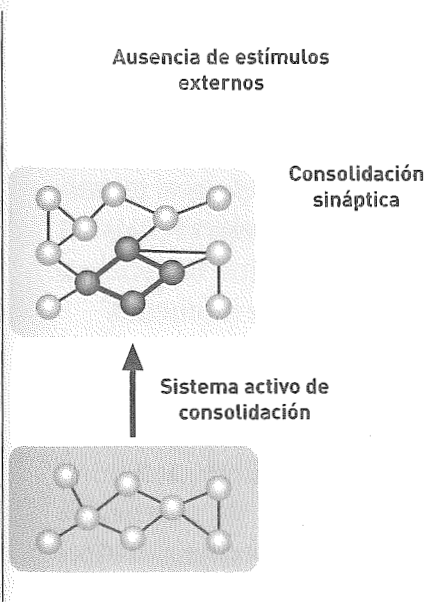
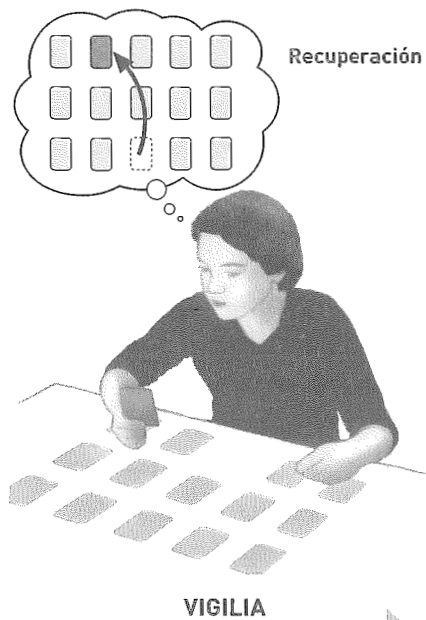
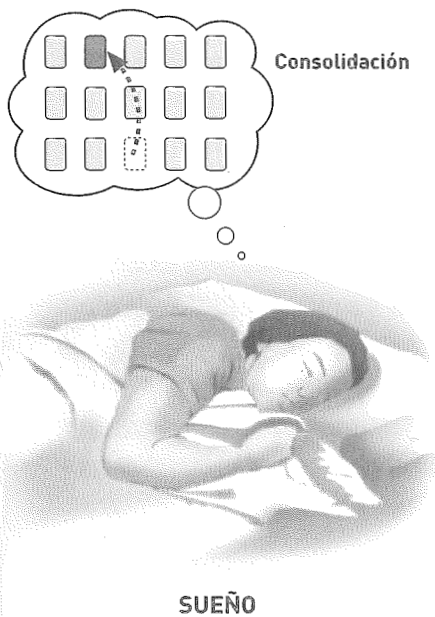
El sueño

Dormir bien contribuye igualmente a mejorar el aprendizaje. Un sueño reparador mejora la realización de una tarea o el recuerdo de lo aprendido el día anterior, y facilita el aprendizaje del día siguiente. Mientras dormimos se desarrollan diversos procesos que contribuyen a consolidar los recuerdos, al olvido de información no relevante y a la estabilidad de las redes neuronales. Uno de estos procesos es la reactivación o rebobinado de lo aprendido y de los circuitos que lo codifican, lo que contribuye a su persistencia. Durante el sueño siguiente a un aprendizaje se reactivan las mismas redes neuronales que lo hicieron durante su adquisición. Igualmente, la actividad en las redes del hipocampo durante el sueño ayuda a la consolidación de memorias episódicas y su transferencia a la corteza cerebral. La fase no REM beneficia más al aprendizaje declarativo y la REM favorece la consolidación de los aprendizajes no declarativos, de procedimiento y emocionales. Durante la fase no REM la interacción continua entre el hipocampo y la corteza cerebral va asociada a los husos del sueño, un tipo de ondas electroencefalográficas de varios segundos de duración que aparecen

> APRENDES MIENTRAS DUERMES

Podemos seguir aprendiendo durante el sueño. Como es sabido existen tres etapas en el aprendizaje y la memoria: la codificación o adquisición de información, la consolidación de lo aprendido y la recuperación. Pues bien, parte de la consolidación ocurre en el transcurso del sueño, una fase durante la cual fortalece las huellas de la memoria a través del rebobinado o reactivación de lo aprendido durante la vigilia. Durante la codificación, la información alcanza el hipocampo desde la corteza cerebral. En el hipocampo se forma una huella de memoria de duración breve (representada por líneas gruesas en el esquema del hipocampo de la primera fase de vigilia). Durante el sueño de ondas lentas, no REM, las huellas del hipocampo se reactivan (rebobinado) y dirigen un sistema activo de consolidación sináptica o formación de huellas estables a largo plazo en la corteza (representadas por líneas gruesas en el esquema del cortex de la fase de sueño). Finalmente se producen en el hipocampo procesos de reorganización sináptica y borrado de la huella antes formada, que dejan lugar para nuevos aprendizajes en la vigilia siguiente.





varias veces por minuto. Se ha descubierto también un proceso de borrado en el hipocampo y en la corteza cerebral de los roedores que afecta a las memorias más antiguas y que, hipotéticamente, dejaría lugar para las nuevas huellas.

El papel las emociones

Otro factor que modula el aprendizaje son las emociones. Los acontecimientos emocionales son una parte muy especial de los recuerdos porque suelen ser vívidos, muy detallados y duraderos, y se imaginan con facilidad. Potencian incluso el recuerdo de sucesos no relacionados o neutros que ocurren poco después. Cuando se experimenta una fuerte emoción, se produce un intenso estado de activación que modula la actividad sináptica y la fuerza de los recuerdos.

Las emociones facilitan la persistencia de un recuerdo y de los detalles asociados, y contribuyen a formar las memorias emocionales de las que se habló anteriormente. Se activa la amígdala que ejerce sus efectos sobre el hipocampo, lo que provoca fuertes asociaciones entre lo que sucede y el contexto en que se produce. Frente a otro tipo de recuerdos, las memorias emocionales se forman en el acto, sin necesidad de práctica o repetición, y poseen importantes componentes episódicos que no se diluyen con el paso del tiempo: dónde se encontraba uno, quién le transmitió la noticia o cómo se enteró de ella, y qué estaba haciendo en ese momento.

En cambio, demasiadas emociones negativas pueden ser perjudiciales. Quienes han vivido en persona una situación intensamente emotiva, como un accidente o una agresión, experimentan alteraciones de la memoria. Esto se debe a la fuerte actividad del sistema nervioso simpático, con la liberación de adrenalina y noradrenalina, y a la activación cerebral del sistema noradrenérgico. Se intensifica la actividad de la amígdala que modula los

procesos de codificación y consolidación de las experiencias emocionales y sucesos relacionados que se dan en el hipocampo. No obstante, una emoción negativa intensa puede quedar grabada en el cerebro durante mucho tiempo y ser evocada con mucha facilidad, perturbando seriamente la estabilidad psicológica como ocurre con el trastorno de estrés postraumático.

Los niveles altos de cortisol que acompañan a las situaciones de estrés perjudican la memoria de forma diferente. Favorecen un recuerdo parcial (efecto túnel), por el que solo se recuerdan fragmentos aislados de un suceso y se olvidan gran número de detalles de lo experimentado. La recuperación de memorias emocionales activa la amígdala y refuerza la huella neuronal, pero el resultado es a menudo un recuerdo inexacto o erróneo, aunque la impresión subjetiva sea de precisión.

A partir de todo lo anterior se puede concluir que la función de las distintas formas de aprendizaje no es proporcionar una grabación fiel e indeleble de lo vivido, sino más bien anticipar situaciones futuras, que serán siempre nuevas, y aprender a reaccionar ante ellas. La incorporación de nueva información da flexibilidad y capacidad de adaptación a un medio cambiante y difícil de prever. Lo esencial en la memoria es la utilidad, no la precisión. Así pues, conocemos ya mucho acerca de las modificaciones que se producen en las redes cerebrales. El paso siguiente es saber cuál es la naturaleza celular de dichos cambios para potenciar el aprendizaje.

LOS CAMBIOS NEURONALES QUE PROVOCA EL APRENDIZAJE

El aprendizaje provoca cambios en las células nerviosas y en los circuitos que se configuran en el cerebro. Estos cambios pueden ser de naturaleza química e incluso genética. La interacción de las células con el medio incluye con frecuencia la activación y desactivación de genes que intervienen en el crecimiento neuronal y dan estabilidad a lo que aprendemos.

Como se ha visto, cuando la frecuencia o la intensidad de la estimulación que recibe una neurona aumenta o disminuye, se produce un fortalecimiento o debilitamiento de sus conexiones. Estos cambios alteran la función y la estructura de los circuitos neurales a través de una serie de mecanismos moleculares que ocurren en paralelo y secuencialmente. Uno de ellos es la transcripción genética y la síntesis de proteínas que es la base de la consolidación de la memoria durante períodos prolongados de tiempo. La forma en la que el aprendizaje reorganiza el cerebro sigue un número limitado de procesos similares a los que se dan en el desarrollo del sistema nervioso, en la respuesta a las lesiones y en buena parte del funcionamiento habitual de la célula. Conocer estos cambios ha permitido observar en tiempo real la formación de una huella de memoria y comprender algunas de las claves para modificarla.

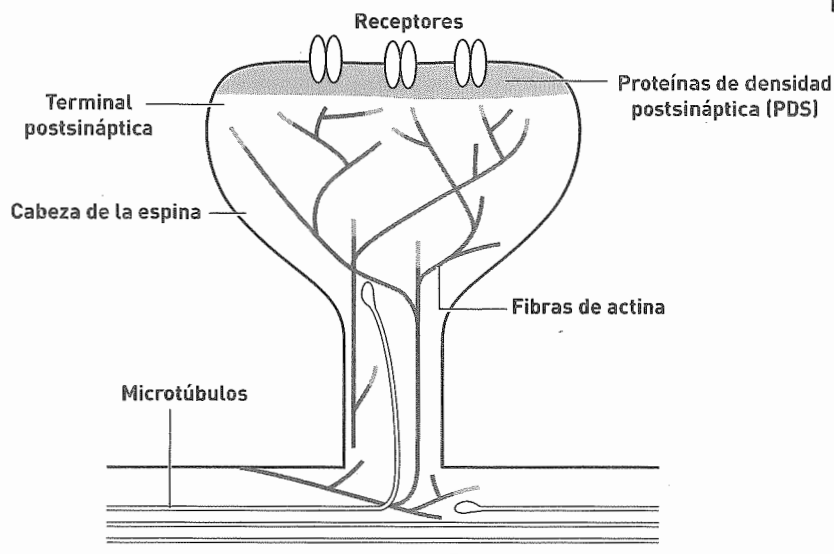
Las neuronas que conservan la huella de las experiencias poseen en sus espinas dendríticas un complejo de proteínas especializadas (proteínas de densidad postsináptica) capaces de alterar la fuerza o eficacia de la transmisión y de mantenerla a corto plazo durante

unos cuantos minutos. Estas mismas proteínas marcan o etiquetan las sinapsis cuando se activan. Solo aquellos cambios que afectan a la estructura de la neurona mantienen el aumento de la eficacia sináptica a largo plazo. Esto último ocurre cuando algunas de estas proteínas viajan al núcleo de la célula e inducen procesos de transcripción genética que estabilizan los cambios sinápticos en un lapso de días, semanas o meses. En el núcleo de la célula se sintetiza ARN mensajero (que transfiere la información genética del ADN) y otras proteínas que se dirigen a las sinapsis marcadas a las que fortalecen. Se insertan nuevas proteínas receptoras en la membrana postsináptica, aumenta el tamaño de las espinas dendríticas, cambia el almacén celular o citoesqueleto (constituido por actina, microtúbulos y otras sustancias), y se forman nuevas sinapsis. El tamaño o volumen de una espina dendrítica se correlaciona con su función: a mayor tamaño mayor superficie de contacto entre neuronas y mayor eficacia de la transmisión del impulso nervioso. Estos cambios estructurales hacen posible también que las nuevas huellas de memoria se relacionen con las ya existentes (fig. 1).

Estos procesos resultan de las interacciones entre el núcleo y el resto de la célula y afectan principalmente a las espinas dendríticas y a las terminales presinápticas. Aunque la mayoría de las proteínas que intervienen en la plasticidad y estabilización de las sinapsis se sintetizan en el cuerpo o soma neuronal, los numerosos orgánulos citoplasmáticos que poseen las dendritas hacen posible, en menor medida, la síntesis de proteínas cerca de la sinapsis.

Estos cambios son vulnerables a diferentes agentes amnésicos capaces de bloquear de distintas formas el fortalecimiento sináptico. Pueden ser de naturaleza física o química como fármacos, traumatismos, convulsiones o estimulación eléctrica o magnética. Un fármaco muy utilizado para interrumpir la consolidación es el antibiótico anisomicina, que bloquea la síntesis de proteínas y la consolidación de la memoria a largo plazo. Esto se produce solo durante un período de tiempo, pasado el cual el fármaco pierde la

Fig. 1



Representación de una espin dendrítica, con algunos de los componentes necesarios para la recepción y transmisión del impulso nervioso, entre ellos receptores, proteínas de densidad postsináptica (PDS) y el citoesqueleto de actina, así como varios orgánulos.

capacidad para interrumpir la formación de la memoria. Todo ello revela que el proceso de construcción de huellas de aprendizaje en el sistema nervioso es al principio débil e inestable y se desarrolla gradualmente hasta volverse más estable y permanente.

LOS MECANISMOS DEL APRENDIZAJE

Los procesos del aprendizaje se pueden manipular con mucha precisión en animales. Por ello, examinaremos, en primer lugar, los cambios que se producen en el desarrollo de los mecanismos neuronales de modelos simples de animales, en particular los corres-

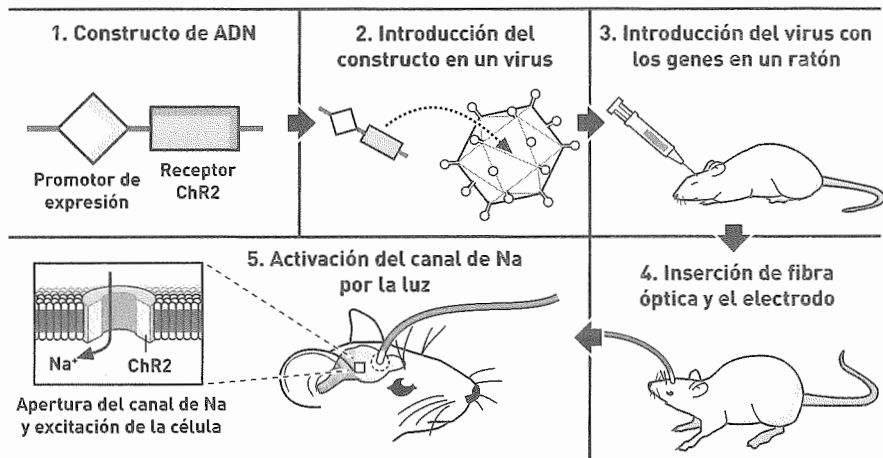
pondientes a la potenciación a largo plazo. Luego, abordaremos los cambios en el aprendizaje del ser humano y su modulación, en particular en la conectividad de las redes neuronales.

En modelos animales, se pueden señalar o teñir las proteínas implicadas a través de marcadores fluorescentes que revelan cuáles son las neuronas activas en un aprendizaje y seguir, paso a paso, el crecimiento neuronal. Esta técnica permite observar las proteínas y otros elementos de la neurona a través de microscopios de alta resolución que proporcionan imágenes tridimensionales y en color. Un ejemplo es el experimento llevado a cabo en 2015 por el neurocientífico japonés Akiko Hayashi-Takagi, en el que un grupo de ratones aprendió a realizar una tarea motora. Se obtuvieron imágenes fluorescentes *in vivo* a partir de una sustancia (As-PaRac-1), que marca las sinapsis activas recién potenciadas. Los animales entrenados en la tarea mostraron crecimiento sináptico en un grupo reducido de neuronas de la corteza motora, con mayor número de espinas engrosadas y formación de nuevas espinas dendríticas. La mayor fluorescencia sináptica se correlacionaba con el mayor tamaño de la espina y con el nivel de aprendizaje alcanzado. El aumento de volumen afectaba aproximadamente a un 15% de las espinas dendríticas de las neuronas activadas. Según los cálculos de los investigadores, este tipo elemental de aprendizaje modificó unas 4700 neuronas de la corteza motora, un pequeño número de las existentes en dicha región. Las neuronas que codifican un aprendizaje parecen ser las que en ese momento se encuentran en un estado de mayor excitabilidad. Demostraron que el crecimiento sináptico es el resultado específico de la tarea concreta aprendida y no de otras, de manera que tareas diferentes potencian neuronas y sinapsis diferentes. La observación de la estructura de las sinapsis en las espinas dendríticas en el animal vivo y en movimiento indica que la plasticidad observada es el mecanismo que subyace al aprendizaje de la tarea motora.

Las neuronas que participan en un aprendizaje pueden ser activadas o frenadas a través de la optogenética o combinación de técnicas

> TÉCNICAS OPTOGENÉTICAS

La optogenética, desarrollada por el psiquiatra, neurobiólogo y bioingeniero estadounidense Karl Deisseroth en la Universidad de Stanford, sirve para activar o desactivar las neuronas con haces de luz durante milésimas de segundo sin afectar a las células vecinas. Se basa en canales iónicos de membrana activados por la luz y asociados a otras proteínas que ejercen de interruptores moleculares de la actividad celular. Se introducen genes en el ADN del ratón, transportados por un virus de baja toxicidad, que no altera el funcionamiento celular y que, al infectar al animal, codifican o expresan canales iónicos sensibles a la luz de una determinada longitud de onda. Por ejemplo, se puede inyectar un adenovirus para expresar el receptor canalrodopsina-2 (ChR2) más una proteína fluorescente amarilla. Ese receptor es un canal de sodio activado por luz que estimulará la neurona, al provocar la entrada del catión y despolarizar su potencial de membrana. La fluorescencia hace que se pueda observar su activación al microscopio.



— Ejemplo de técnica optogenética. Por medio de un virus de baja actividad se inserta en la región de interés el gen que codifica un receptor, normalmente un canal iónico sensible a la luz y proteínas asociadas. Allí contagia a otras neuronas que expresan el receptor que se activa por destellos de luz.

de ingeniería genética y marcado fluorescente de proteínas por la que se implantan canales iónicos sensibles a la luz en tales neuronas.

Los marcadores fluorescentes asociados a la activación celular señalan, al igual que en el experimento descrito anteriormente, qué neuronas intervienen en el aprendizaje. Si se estimulan las células hipocámpicas que se activaron durante la adquisición de un comportamiento, por ejemplo la respuesta del miedo contextual condicionada, la estimulación de tales neuronas por haces de luz provoca la aparición de la respuesta condicionada aunque no esté presente el estímulo condicionado. Se puede crear así una respuesta del miedo en una situación que no está relacionada con aquella en la que se produjo la adquisición, en otras palabras, se crea una falsa memoria. Además de bloquear un aprendizaje, se puede provocar su completa desaparición. Las neuronas pueden ser destruidas si se inoculan genéticamente receptores de sustancias tóxicas que solo harán desaparecer las células nerviosas que han sido marcadas durante el aprendizaje.

El resultado de administrar la sustancia tóxica será la desaparición de la conducta aprendida. Aunque estas técnicas se han empleado hasta ahora en animales, en determinadas condiciones será posible actuar sobre memorias específicas del ser humano.

El proceso de la potenciación a largo plazo

El principal proceso de plasticidad celular que subyace, con diferentes variantes, a las formas de aprendizaje vistas anteriormente es la potenciación a largo plazo. Este proceso de facilitación del paso del impulso nervioso por una sinapsis parece ser el más extendido en el cerebro y es la base de los distintos tipos de memoria. Se da sobre todo en las sinapsis del hipocampo, por lo que participa en los aprendizajes de tipo episódico y espacial. Procesos idénticos o similares subyacen al aprendizaje de respuestas emocionales con-

dicionadas en la amígdala y al aprendizaje de habilidades motoras en la corteza motora, el cuerpo estriado y el cerebelo. El proceso opuesto, la disminución de la eficacia de la sinapsis debida a la estimulación de baja frecuencia, o depresión a largo plazo, provoca menor eficacia sináptica.

La potenciación a largo plazo parece ser una propiedad general de muchas células del sistema nervioso que se desarrolla muy rápidamente (en cuestión de milisegundos) y puede llevar a una modificación muy persistente de la estructura y funcionamiento de la sinapsis. Esta modificación comienza siendo un cambio funcional inducido por impulsos eléctricos a alta frecuencia en la neurona presináptica o por liberación masiva de glutamato. Los impulsos eléctricos son breves y repetitivos, a alta frecuencia (por ejemplo, de 100 Hz durante un segundo), en tandas o series sucesivas. Ambos tipos de manipulación provocan un aumento en la fuerza o eficacia de la sinapsis, medida a través de la amplitud de los potenciales postsinápticos, que pasan a ser varias veces mayores que los anteriores a la estimulación.

En la potenciación a largo plazo prolongada se estabiliza la facilidad de transmisión durante un largo período de tiempo, días o semanas, lo que se asemeja a una huella o memoria persistente de un aprendizaje. Esta facilitación de la transmisión depende de la activación de genes y de la síntesis de proteínas y puede ser bloqueada, por tanto, con el antibiótico anisomicina. La potenciación prolongada se ve facilitada por la intervención en la misma neurona de otras sinapsis que modulan el aprendizaje, por ejemplo, de las que emplean dopamina o noradrenalina.

El aumento del neurotransmisor glutamato liberado por la neurona presináptica es captado en la membrana de la neurona postsináptica por el receptor tipo AMPA (*alpha-amino-3-hidroxy-5-metil-4-isoxazole propionic acid*). La entrada de sodio a través de este canal iónico provoca una despolarización que, si es intensa y prolongada, libera el ion magnesio (Mg^{2+}) que bloquea un segundo tipo de recep-

tor de glutamato denominado NMDA (N-metil-D-aspartato). Este segundo receptor es un canal iónico dependiente de voltaje que solo puede captar glutamato al producirse la citada despolarización. Al abrirse este segundo canal iónico entra calcio en la célula y se inician una serie de procesos que se explican a continuación. La activación del receptor NMDA provocada por la despolarización unida a la liberación de glutamato conducen a la potenciación (fig. 2).

Los receptores postsinápticos se encuentran incrustados en densas redes de proteínas (unas doscientas), denominadas densidad postsináptica. Este conjunto de moléculas está constituido por enzimas de señalización, elementos estructurales del citoesqueleto y otras proteínas de membrana, que anclan y retienen los receptores a modo de andamios. Las funciones de estas proteínas son tanto estructurales como de señalización, de manera que conectan los acontecimientos químicos de la terminal presináptica con los que se suceden en el interior de la neurona postsináptica.

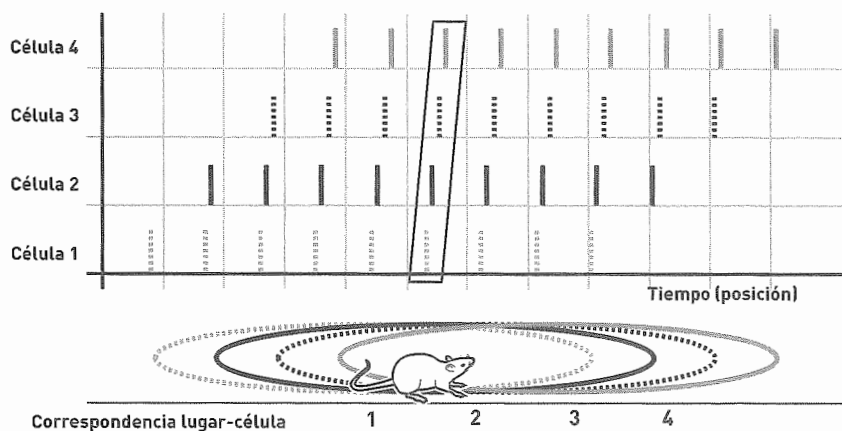
Las proteínas de las neuronas presináptica y postsináptica se alinean unas frente a otras e interactúan entre sí constituyendo un complejo receptor, con importantes funciones tanto en la transmisión sináptica como en el desarrollo neural. Los dos tipos de cambios en las dos neuronas presentan una actividad coordinada de manera que el aumento de receptores y de superficie receptora se corresponde con un aumento de la liberación de neurotransmisor. Este alineamiento de las proteínas de las neuronas presináptica y postsináptica es una de las claves de la potenciación de las sinapsis y de la facilitación del paso del impulso nervioso.

La actividad provocada por la estimulación dentro de la célula

La entrada brusca y masiva de calcio en la neurona postsináptica desencadena los procesos metabólicos del aprendizaje celular.

> NEURONAS DE APRENDIZAJE ESPACIAL EN EL HIPOCAMPO

En el hipocampo existen neuronas especializadas en responder de forma selectiva a señales espaciales. El neurocientífico estadounidense John O'Keefe, del University College de Londres, y sus colaboradores descubrieron las llamadas *neuronas de lugar* en el hipocampo de las ratas, además de otras con funciones espaciales relacionadas. Son células que poseen la propiedad de descargar con mayor frecuencia cuando el animal se encuentra en un lugar concreto. Descargan según la distancia a dicho lugar y pueden construir mapas de posición en el cerebro útiles para el seguimiento de rutas. En el ser humano el hipocampo derecho cumple funciones similares. Allí se han encontrado neuronas que dan respuesta selectiva a la posición en el espacio y a la meta de un recorrido, que pueden reactivarse al planificar o recordar la ruta, o por asociación con otras señales. La organización de los recuerdos, como atestiguan las técnicas mnemotécnicas, sigue en buena medida patrones espaciales.



- Células de lugar en el hipocampo (1, 2, 3, 4). Dan respuesta (barras verticales) cuando el ratón se encuentra en una zona (círculos inferiores con el número de cada célula). Conforme el animal se desplaza, se desactivan unas células y se activan otras.

Debido a ello, se puede conocer la mayor o menor actividad de un grupo de neuronas por las proteínas activas directamente dependientes del calcio. Estas moléculas pueden teñirse con marcadores fluorescentes o radiactivos que muestran numérica y visualmente qué está sucediendo en el interior de la neurona durante el aprendizaje. Así, un indicador de la actividad del calcio intracelular es la molécula GCaMP, entre cuyos componentes se encuentra la proteína fluorescente verde. A través de ingeniería genética se consigue que la neurona produzca esta proteína y revele los niveles de calcio intracelular, observables a través de un microscopio de fluorescencia.

Uno de los procesos iniciados por el calcio es la activación de los segundos mensajeros, moléculas que actúan de enlace entre la señal química que alcanza a los receptores y una secuencia compleja de acontecimientos celulares. El AMPc, el GMPc, el ácido araquidónico, el inositol y el diacilglicerol son segundos mensajeros que ponen en marcha una serie de procesos, entre los que destaca la activación de las proteínas cinasas, o quinasas, enzimas que catalizan la agregación de un grupo fosfato, o fosforilación, a otras proteínas, a las que activan o desactivan pasando entonces a desempeñar una o más funciones celulares nuevas. Una de ellas es la estabilización de cambios en la membrana, incluyendo la inserción y permanencia en ella de más receptores AMPA. De esta forma, un complejo de proteínas ancla estos receptores a la densidad postsináptica de la membrana y contribuye a mantener la sinapsis potenciada.

Algunos segundos mensajeros activan proteínas fosfatasas que actúan sobre fosfolípidos de la membrana celular y los convierten a su vez en segundos mensajeros con funciones importantes. Un ejemplo es la fosfatasa calcineurina que contribuye a la destrucción de receptores e interviene en la reorganización de la sinapsis y en el olvido. Otros segundos mensajeros bloquean o abren canales iónicos alterando el potencial de membrana.

Dos cinasas esenciales para la potenciación a largo plazo son la proteincinasa C (PKC), que depende del diacilglicerol, y la proteincinasa II (CaMKII), dependiente de calcio y la proteína calmodulina. El calcio se une a la calmodulina y juntas activan la CaMKII que contribuye al desplazamiento de receptores AMPA a la membrana celular e interviene en la codificación de distintos tipos de aprendizaje (fig. 2).

Las cinasas también activan factores de transcripción de ARNm y la síntesis en el soma o cuerpo neuronal de los receptores AMPA de glutamato, que son captados por las espinas dendríticas específicas ya marcadas y en el plazo de horas se insertan en la membrana. Cuanto mayor es su número más eficaz y estable es la sinapsis, con más lugares donde actuar el neurotransmisor, lo que mantiene la potenciación.

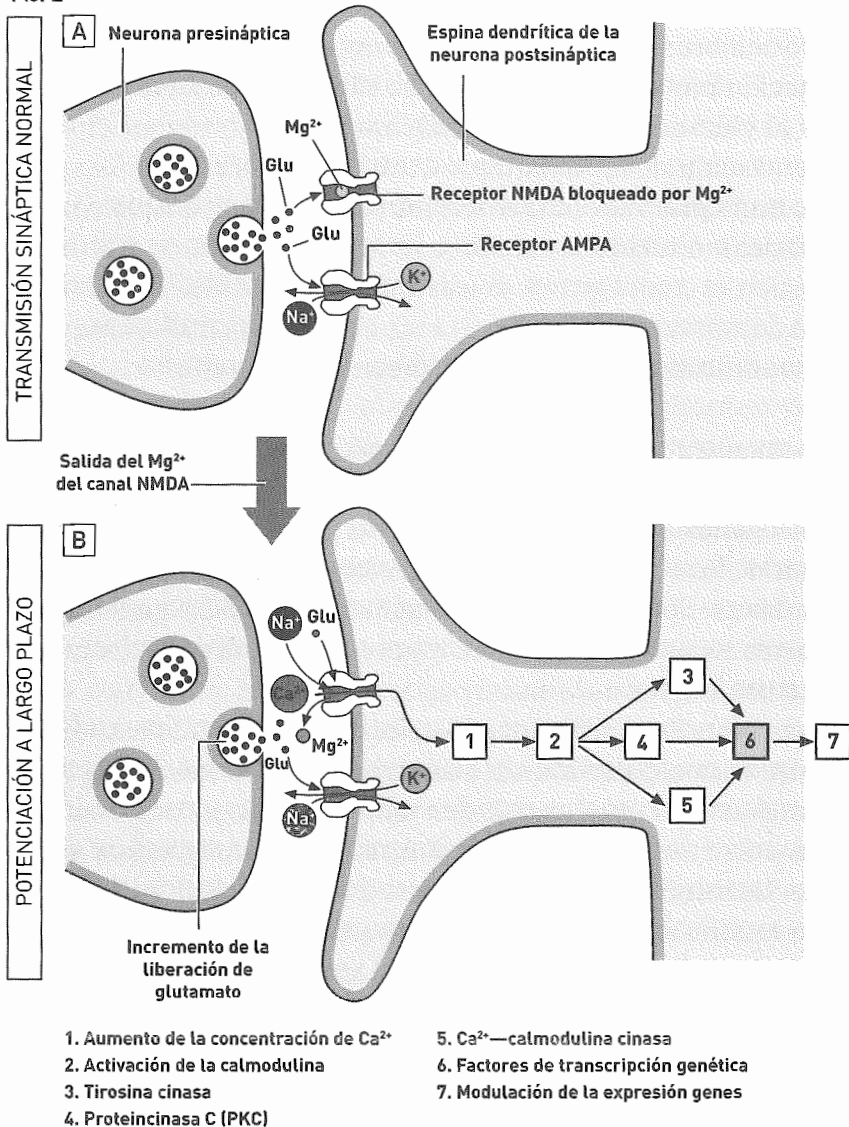
La potenciación de una sinapsis conlleva cambios en las dos neuronas: tan importante es el aumento de la liberación de neurotransmisor como el aumento de tamaño de las espinas dendríticas, del número de receptores postsinápticos y de la superficie de contacto. Los niveles de calcio en la terminal presináptica intervienen en la movilización y liberación de neurotransmisores potenciados por cinasas, que parecen obedecer a señales químicas postsinápticas, entre ellas la síntesis en la neurona postsináptica de óxido nítrico mediada por la CaMKII y la enzima sintasa. El óxido nítrico actúa como mensajero retrógrado: abandona la neurona postsináptica e ingresa en la neurona presináptica donde induce un aumento de la liberación de neurotransmisor.

La potenciación puede verse modulada por la influencia sobre la neurona postsináptica de una tercera neurona, como la neurona dopaminérgica. Cuando aparece un estímulo no anticipado

No creo que haya grandes diferencias entre las distintas formas de aprendizaje en cuanto a la maquinaria molecular empleada.

JOSEPH LEDOUX

Fig. 2



Cambios en la potenciación a largo plazo. En A se observa la transmisión de la sinapsis en condiciones fisiológicas normales. En B la estimulación repetida provoca la secuencia de procesos iniciada por la entrada de calcio que conduce a acontecimientos postsinápticos y la activación de interruptores genéticos.

o que es señal de una recompensa, su tasa de descarga aumenta de forma brusca y pasa a ser de unos centenares de potenciales de acción por segundo. En estas condiciones, las neuronas sensibles al glutamato se vuelven más excitables y pueden inducir la potenciación de las sinapsis. Por su parte, los antagonistas de la dopamina promueven la extinción de conductas lo que confirma su poder modulador.

Activación de genes y crecimiento neuronal

El aumento y la prolongación de la actividad neuronal inicia también de forma transitoria y rápida la transcripción de algunos protooncogenes, reguladores del crecimiento y desarrollo celular, algunos de los cuales codifican proteínas de unión al ADN y regulan la transcripción más tardía de muchos genes más. Son los agentes principales del desarrollo del sistema nervioso y de los cambios que sufre a causa de la experiencia.

Las proteínas cinasas, entre ellas la PKA, la CaMKII, la PKC y la MAPK, fosforilan factores de transcripción genética. Uno de los más importantes es la proteína CREB (enlace del elemento de respuesta al AMPc) que modula a su vez la expresión de algunos genes de respuesta inmediata, entre ellos el *c-fos* y los pertenecientes a la familia de genes *c-jun*, que causan la activación de otros genes que inician su transcripción y expresión en minutos, y otros de respuesta más lenta cuya transcripción tarda varias horas. Un aumento de la proteína *c-fos* es un indicador de actividad celular temprana que revela que la célula se ha vuelto muy activa. Por técnicas de ingeniería genética puede conseguirse que active otros genes que expresen proteínas de interés, como receptores de membrana o marcadores fluorescentes. El proceso de transcripción genética y sus efectos pueden seguirse y observarse prácticamente en vivo y en directo en las células que participan en el aprendizaje.

El factor de transcripción CREB regula la expresión de factores tróficos, o de crecimiento, entre ellos la proteína BDNF (*brain derived neurotrophic factor* o factor neurotrófico derivado del cerebro) que interviene en el crecimiento neuronal y es esencial para el mantenimiento de la memoria. El aumento en los niveles de CREB de una neurona indica su participación en algunos tipos de aprendizaje. Un ejemplo es el condicionamiento del miedo en roedores: las neuronas de la amígdala lateral donde se produce un mayor aumento de esta proteína son las que se activan en la expresión de la respuesta condicionada de paralización. La expresión elevada de CREB, como ocurre con la de otras proteínas, permite señalar e identificar las neuronas que participan en la huella de memoria. La eliminación selectiva de estas neuronas bloquea la respuesta del miedo en los animales condicionados, pero no afecta a otras respuestas aprendidas. Estas células se marcan por optogenética e indican, como otras manipulaciones similares, una vía para intervenir en la eliminación selectiva de recuerdos en el futuro. Por su parte, el BDNF actúa junto con la tirosina cinasa TrkB y regula también el crecimiento en la neurona presináptica y en sinapsis cercanas, a las que marca con una señal de crecimiento sináptico y capta proteínas que intervienen en dicho proceso.

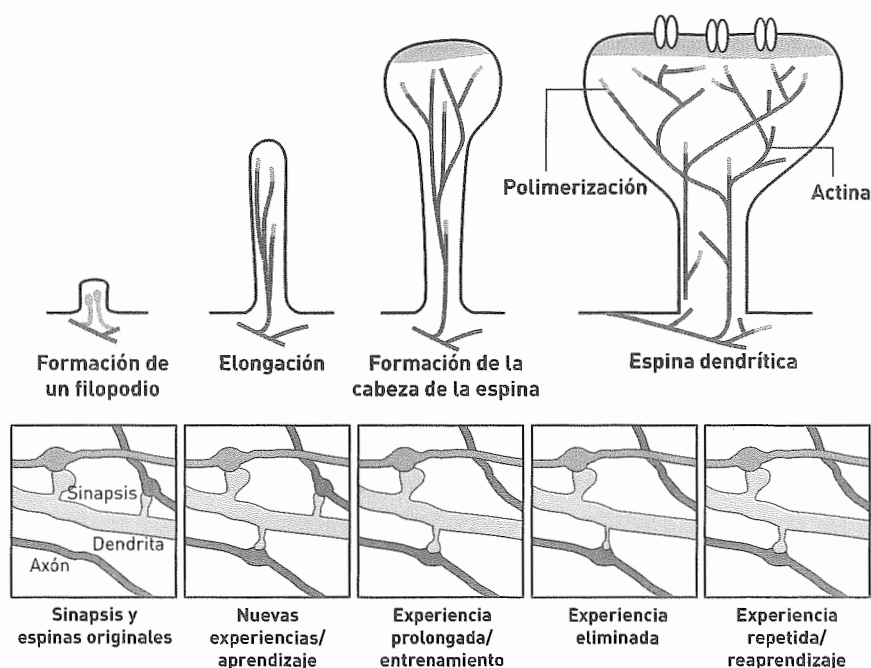
La actividad neuronal induce también la transcripción brusca y transitoria de la proteína Arc (asociada al citoesqueleto y regulada por la actividad), que es transportada rápidamente al citoplasma, lo que sucede entre unos cinco y quince minutos después del aprendizaje. Arc regula, junto con otras proteínas, los cambios en el citoesqueleto que hacen posible el crecimiento de las espinas dendríticas. Las neuronas con mayor expresión de CREB expresan también Arc.

Cambios estructurales y crecimiento en las neuronas

El resultado de la acción de las proteínas BDNF y Arc es el crecimiento dendrítico, con aumento de volumen y de superficie

de contacto sináptico, que dependen de las proteínas actinas, elemento esencial de los microfilamentos que constituyen el armazón de la neurona. Por así decirlo, son las vigas y ladrillos de construcción y la base de la plasticidad estructural de las huellas de aprendizaje. La actina se ensambla en un proceso de polimerización y forma la nueva estructura de la neurona que crece, y se constituyen y aumentan de tamaño nuevas dendritas (fig. 3). Otras enzimas que intervienen en el cambio de volumen de las espinas son las GTPasas, como las RhoGTPasas.

FIG. 3



Arriba, crecimiento de las espinas dendríticas, con aumento de la superficie de contacto de la sinapsis, a partir de los filopodios, o prolongaciones del citoplasma. Abajo, el aprendizaje y la experiencia provocan la aparición de nuevas espinas dendríticas y de nuevas sinapsis, así como la desaparición de otras.

El crecimiento neuronal se produce también en diversas regiones del cerebro humano cuando existe estimulación sensorial y se practican habilidades motoras y cognitivas como se vio anteriormente. La activación neural continua lleva al crecimiento celular a través de los mecanismos de transcripción genética descritos. Estos cambios se observan mediante resonancia magnética estructural, técnica basada en las propiedades paramagnéticas del tejido cerebral. La inducción de un fuerte campo magnético y el uso de ondas de radio provocan una reacción en las moléculas de agua que permite distinguir su mayor o menor concentración en los tejidos. Gracias a ello se pueden representar las distintas regiones cerebrales con una gran precisión. En el experimento de los taxistas londinenses mencionado anteriormente, las diferencias en tamaño se observaban sobre todo en el hipocampo posterior derecho.

LOS MECANISMOS DEL OLVIDO

Como el aprendizaje, el olvido es un proceso que obedece a diferentes mecanismos. A nivel neuronal puede deberse a un debilitamiento y pérdida de eficacia sináptica, a la creación de una nueva memoria que interfiere con la antigua o a la combinación de ambos procesos. Un ejemplo del primer caso es la depresión a largo plazo, proceso estudiado en modelos animales que se debe a una baja frecuencia de estimulación que lleva a potenciales postsinápticos de menor intensidad. Se provoca en el laboratorio con períodos prolongados de estimulación eléctrica a baja frecuencia, por ejemplo, de 1 Hz durante quince minutos. Puede deberse a la intervención de receptores NMDA o de otros receptores de glutamato de tipo metabotrópico, de acción más lenta y duradera que los canales iónicos. Los receptores metabotrópicos van unidos a proteínas de membrana, provocan reacciones metabólicas intracelulares y estimulan la producción de segundos mensajeros y cinasas que pueden abrir o cerrar canales iónicos. Cuando intervie-

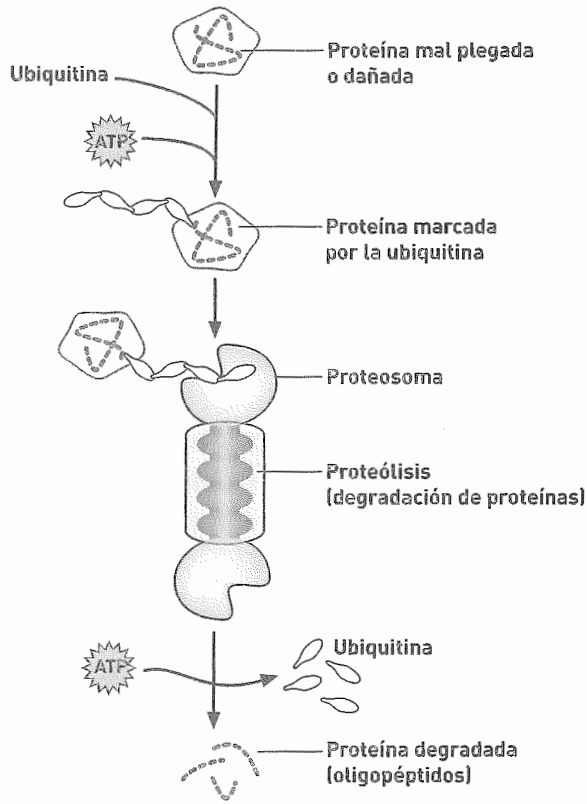
nen los receptores NMDA, debido a la menor frecuencia de estimulación, su apertura es parcial y entra en la célula una menor cantidad de calcio. Se activa entonces la fosfatasa calcineurina que inhibe la CaMKII y desfosforila proteínas del receptor AMPA, lo que lo inutiliza y vuelve la sinapsis menos eficaz. Otro mecanismo sería la activación de la ya citada enzima RhoGTPasa que participa en el crecimiento y alargamiento de las dendritas en las que se insertan los nuevos receptores AMPA. La baja frecuencia de estimulación activa la forma G de esta proteína que conduce al acortamiento de las prolongaciones dendríticas y disminuye la eficacia sináptica.

Hay pruebas de que el cerebro borra activamente huellas de lo ya aprendido, lo que deja por así decirlo un hueco para el registro de nuevas experiencias. En el aprendizaje de miedo contextual, las huellas del aprendizaje se transfieren progresivamente del hipocampo a la neocorteza asociativa. El borrado de las huellas en el hipocampo afecta a las más antiguas y deja lugar para la consolidación de nuevos recuerdos.

Al igual que ocurre en la potenciación a largo plazo, existen diferentes proteínas implicadas en el borrado de memoria. La degradación de proteínas y extinción de memorias depende en parte de la proteína ubiquitina que las marca para su destrucción en el proteosoma, complejo proteico que degrada y reconstruye proteínas, con el resultado de desestabilizar la memoria y provocar el olvido (fig. 4). Otras sustancias que provocan olvido son los inhibidores de la PKC, como el péptido inhibidor zeta (ZIP) y la chelerythrina, que borran memorias en los roedores y en el molusco *Aplysia*.

El olvido también se produce por la interferencia de unas memorias con otras. En el aprendizaje asociativo esto sucede cuando se provoca la extinción de la respuesta condicionada de paralización. Para extinguir la respuesta, se expone repetidamente al animal al contexto o estímulo condicionado en el que la adquirió sin presentar la descarga eléctrica o estímulo incondicionado. Como resultado de ello desaparece la respuesta condicionada de paralización. Sin embargo,

Fig. 4



Sistema de degradación de proteínas que favorece la destrucción de memorias. La ubiquitina, activada en un proceso que requiere ATP como fuente de energía, marca las proteínas para su destrucción en el proteosoma.

las sesiones de extinción no borran la huella de la respuesta condicionada, sino que generan un nuevo aprendizaje y una nueva huella de memoria que compite con la anterior. Cuando se produce el olvido, el animal ha aprendido una cosa diferente en ese mismo contexto y la nueva respuesta condicionada es otra: el animal se mueve y no muestra paralización porque la nueva respuesta condicionada es más potente que la anterior. En un contexto diferente podría surgir de nuevo

la respuesta condicionada de paralización, ya que no ha desaparecido sino que permanece pero con menor poder que la nueva respuesta con la que compite. Esto quiere decir que el hecho de que no aparezca un comportamiento no significa que se haya perdido para siempre, ya que puede recuperarse con determinadas claves o en otro contexto diferente. Hábitos asociados a la ansiedad o al estrés, como fumar, ingerir alcohol o atracones de comida que no se dan habitualmente, pueden reaparecer en contextos de amenazas o tensión.

Los cambios que hacen posible este olvido o bloqueo de lo aprendido por una respuesta nueva dependen de las mismas regiones cerebrales (la amígdala, la corteza prefrontal y el hipocampo) y de las mismas sinapsis que intervinieron en la adquisición de la respuesta. Los cambios en la actividad eléctrica del hipocampo y de la corteza cerebral durante las dos etapas del sueño reflejan los procesos descritos tanto de borrado como de formación de huellas de memoria. En el aprendizaje espacial se ha encontrado una relación entre la actividad eléctrica del hipocampo y el borrado de huellas de memorias antiguas en esta zona del cerebro y en la corteza de asociación.

En resumen, memoria y olvido son procesos necesarios de reaprendizaje y de actualización de experiencias, que implican tanto la pérdida de información como la adquisición de nuevas experiencias. Esta doble función se observa claramente en la reconsolidación.

Reconsolidación

En la reconsolidación o formación de una nueva memoria después de reactivarla intervienen muchos de los mecanismos moleculares que entran en juego en la consolidación inicial. Reactivar un recuerdo es activar de nuevo todas o parte de las conexiones sinápticas que lo codifican. La reactivación convierte la huella de la memoria en inestable e inicia un proceso de reconstrucción de esta, con pérdida de información e incorporación de nueva información

siguiendo los mismos pasos de la potenciación a largo plazo e induciendo la síntesis de proteínas.

Este proceso de reorganización neuronal que lleva a la formación de una nueva huella, con información que se pierde e información nueva que se añade, conlleva la destrucción de algunas proteínas postsinápticas. Interviene aquí el mecanismo descrito, basado en la ubiquitina, en combinación con el proteosoma, que desestabilizan la memoria y eliminan parte de la información previamente almacenada. Este proceso de desestabilización es selectivo y solo afecta a las sinapsis que se formaron, lo que protege el resto de las memorias.

Las sinapsis potenciadas o de nueva formación codifican la nueva huella formada y son también una forma de plasticidad que se activa para guardar, reconsolidar o actualizar nuevas memorias en el futuro. La memoria se distribuye entre las nuevas huellas ya formadas y las antiguas, de manera que depende de nuevas sinapsis además de las ya constituidas. Es posible también que una nueva red pase a codificar el mismo recuerdo antes almacenado en otra. Esto explica que la muerte neuronal natural, que afecta a miles de neuronas cada día, no acaba con muchos recuerdos que pueden durar toda la vida. La reorganización cerebral y el olvido ayudan a recordar. De esta manera, la persistencia de un recuerdo no equivale necesariamente a estabilidad estructural. Asimismo, la estabilidad del recuerdo no supone el estancamiento o la rigidez en las sinapsis que lo codifican.

LOS MECANISMOS QUE INTERVIENEN EN EL CEREBRO HUMANO

Todos estos cambios neuronales que provoca el aprendizaje no se pueden estudiar de una forma tan directa y precisa en el ser humano como en los animales. El cerebro humano es complejo, la capa-

cidad de aprender es inmensa y sus huellas se localizan en redes neuronales distribuidas en amplias regiones. No obstante, existen poderosas herramientas que permiten estudiar el cerebro que aprende, y que proporcionan importantes claves para su mejora. En los últimos años han experimentado grandes avances los estudios sobre la conectividad cerebral y la decodificación neuronal. La primera de ellas se refiere a cómo se comunican las regiones del cerebro entre sí. La segunda, a qué significado tiene la actividad de grupos o módulos de neuronas en el comportamiento y en el aprendizaje.

Reforzar o debilitar conexiones específicas entre neuronas es precisamente la base de la formación de memorias.

RODRIGO QUIAN QUIROGA

El papel de las redes cerebrales en el aprendizaje

Los procesos mentales, incluyendo la reactivación de un recuerdo, se viven de forma directa e intuitiva como si poseyeran una entidad única, indivisible. Las funciones cerebrales relacionadas con el aprendizaje, como recordar el nombre de una persona, resolver un problema recurriendo a la experiencia previa o pensar en las vacaciones, tienen la apariencia de ideas simples y se experimentan subjetivamente como globales. Esta falsa impresión es el resultado de la gran conectividad existente entre las distintas regiones cerebrales y de su funcionamiento conjunto y relativamente estable. La esencia del funcionamiento cerebral es la conectividad. Todas las habilidades cognitivas proceden de la interacción de muchos sistemas o redes que reciben y procesan la información, tanto en paralelo como de forma secuencial o jerárquica. Los elementos o componentes de cada red reciben información y la reenvían a otras donde se integra con otros datos. La traducción mental, subjetiva,

en forma de recuerdo de este proceso está determinada por la red que se activa.

Como se ha visto, la mayor parte de la memoria del ser humano es de tipo declarativo y relacional o multisensorial. Contiene elementos muy variados, por lo que se almacena en varias regiones cerebrales conectadas entre sí. El almacenamiento de una huella en una red neuronal se produce a través de los cambios descritos en las conexiones sinápticas. Es un proceso gradual y más lento (de días, meses o años) que la formación de una huella sináptica a corto plazo, como la potenciación, que se observa en minutos u horas. Depende en su comienzo del lóbulo temporal medial, es decir, del hipocampo y de estructuras asociadas. Con el tiempo, se produce una reorganización sináptica en distintas regiones de la corteza cerebral hasta que esta huella queda establecida a largo plazo en las redes corticales y se vuelve independiente de los procesos iniciales basados en el lóbulo temporal medial.

Gracias a las técnicas de neuroimagen funcional, como la resonancia magnética, sabemos que el registro inicial de los recuerdos es simultáneo en el hipocampo y en la corteza cerebral de asociación, pero la consolidación sináptica se produce por la estimulación repetida del hipocampo sobre las regiones corticales activadas, a lo que contribuyen procesos que tienen lugar durante el sueño. La recuperación de la memoria semántica o de contenido a largo plazo no requiere la participación del hipocampo pero sí de la corteza prefrontal. Lo demuestran también estudios que emplean la técnica de tomografía por emisión de positrones que detectan la actividad cerebral localizada a través del consumo de glucosa. Según estos estudios, la recuperación de memorias a largo plazo en el ser humano, más de veinticinco días después del aprendizaje, va asociada a aumentos de la actividad en la corteza prefrontal. Datos procedentes de investigación animal confirman que al principio de un aprendizaje espacial existe actividad tanto en el hipocampo como en la corteza prefrontal, indicada a través de actividad del gen *c-fos*. No obstan-

te, estos cambios en la corteza prefrontal no pasan a tener importancia hasta que el aprendizaje se consolida días después, cuando la actividad continua del hipocampo ha fortalecido y estabilizado los cambios en la corteza. El almacenamiento estable de una huella de memoria en una red de la corteza cerebral de asociación nos lleva a estudiar la naturaleza de las conexiones entre los elementos de la red.

Los datos obtenidos a partir de la resonancia magnética funcional mientras se aprende una tarea, por ejemplo de asociación de imágenes y palabras, permiten conocer qué regiones cerebrales se están activando durante la adquisición y práctica. El lugar donde la actividad es mayor indica un punto importante de la red que une las regiones cerebrales implicadas en la realización de la tarea. Entonces se puede potenciar el aprendizaje mediante la estimulación localizada eléctrica o magnética de ese punto de la red.

El estudio de la conectividad

Los estudios de conectividad tratan de establecer relaciones estructurales y funcionales entre la actividad de diversos módulos o poblaciones de neuronas, sus conexiones y el comportamiento. Revelan cómo interactúan los módulos funcionales en la representación de estados mentales o en la realización de tareas. Existen redes especializadas y distribuidas que unen regiones o poblaciones neuronales especializadas y que se integran en un sistema coherente de procesamiento de la información. Cuando las conexiones recíprocas son fuertes, los módulos muestran actividad correlacionada con la de otras regiones. El conjunto de conexiones entre las distintas regiones del cerebro se denomina *conectoma*, que representa de forma matemática y visual las redes de conectividad cerebral en mapas a diferentes escalas.

La conectividad estructural en el ser humano se estudia a través de técnicas como el tensor de difusión, basado en la anisotropía

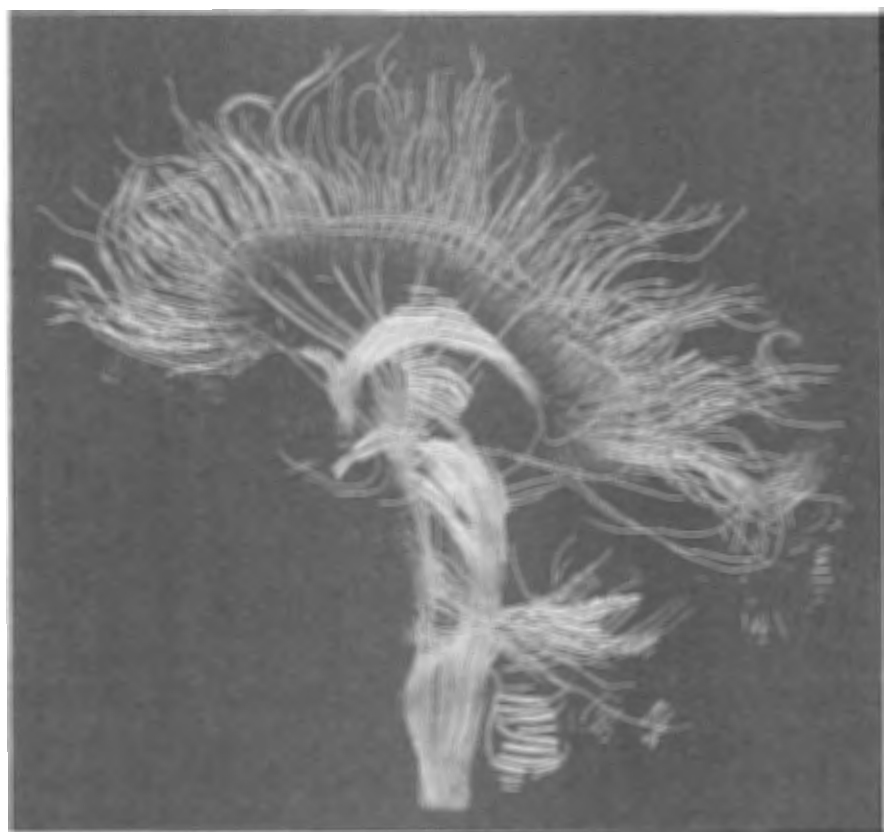
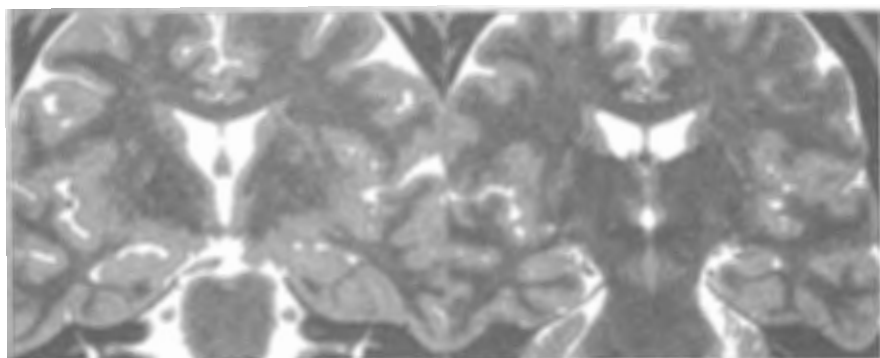
funcional o flujo asimétrico de moléculas de agua a lo largo de los axones. Proporciona una representación de las conexiones, o tractografía, entre las distintas regiones cerebrales.

Las técnicas funcionales aplicadas a la conectividad estudian la actividad conjunta o correlación entre los cambios que se producen en las señales metabólicas o eléctricas de diferentes regiones. Es probable que las áreas cerebrales que se activan al mismo tiempo al realizar una tarea funcionen a la vez y que estén conectadas entre sí. A través de los cambios eléctricos detectados por medio del electroencefalograma o de la magnetoencefalografía, se toman medidas de la actividad cerebral a gran escala generada por poblaciones neuronales amplias. La coherencia electroencefalográfica, o correlación entre la actividad eléctrica de dos regiones cerebrales, refleja la mayor o menor estabilidad de las relaciones entre esas dos regiones. Muestra idealmente la cantidad de interacción o de información que se comparte y los lugares más importantes para el funcionamiento de la red.

Así, en el aprendizaje por refuerzo la mayoría de las poblaciones neuronales importantes o nodos esenciales se encuentran en el núcleo accumbens del sistema de la recompensa cerebral. Esta estructura actúa como interfaz entre el sistema motor y el sistema límbico, relacionado estrechamente con la corteza prefrontal, el hipocampo y el área tegmental ventral. La dopamina promueve la plasticidad sináptica en la corteza prefrontal y el hipocampo y facilita la integración de las redes de memoria, especialmente de las que dependen del hipocampo.

La conectividad cambia en función de las exigencias o dificultades de una tarea, de manera que a mayor exigencia más conectividad hay entre los elementos de la red neuronal que interviene en ella y la sustenta. Los cambios en conectividad reflejan los procesos de reorganización cerebral provocados por el aprendizaje.

Algunos trastornos cerebrales y enfermedades mentales se atribuyen a problemas de conectividad (por exceso o por defecto) de



- Arriba, resonancia magnética del hipocampo y regiones adyacentes donde se registran inicialmente los recuerdos. Abajo, tractografía de haces de axones que transmiten información entre diferentes regiones cerebrales.

las regiones cerebrales. Asimismo, para mejorar el aprendizaje, se emplean las técnicas de estimulación cerebral eléctrica o magnética por su capacidad de activar redes neuronales.

Descodificación cerebral

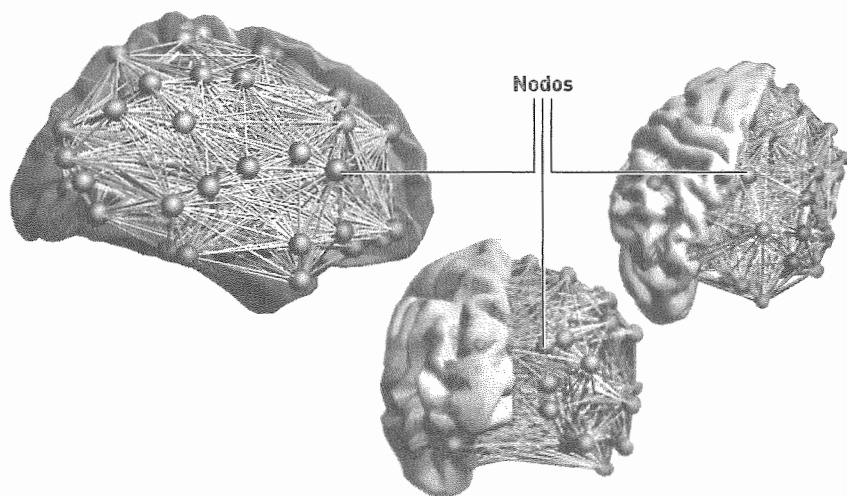
Otro de los objetivos de la correlación entre la actividad cerebral y la conducta es la descodificación cerebral, consiste en la lectura e interpretación del procesamiento de la información en el cerebro a partir de señales eléctricas, magnéticas y metabólicas generadas por poblaciones de neuronas. Estos datos se analizan a través de procedimientos matemáticos que proporcionan patrones de actividad asociados con la conducta. Se compara la actividad cerebral de una persona entre el estado de reposo y la realización de un movimiento, por ejemplo, y se detectan y analizan los cambios metabólicos o eléctricos que preceden o acompañan a tal movimiento. A través de técnicas estadísticas multivariadas y similares al manejo de grandes números, como los que realizan las empresas tecnológicas con nuestros datos, se extrae el patrón de actividad directamente relacionado con el movimiento que es su correlato o firma cerebral.

Aunque no se alcance la precisión de los estudios realizados en animales, se puede conocer ya la dinámica de la actividad cerebral que se corresponde con el aprendizaje de algo que no se sabía o con la evocación de un recuerdo. El cerebro de personas diferentes tiende a organizar y almacenar los recuerdos de forma similar. Así, si se presentan escenas de un vídeo, se observa que evocan patrones similares en personas diferentes.

La descodificación de la actividad metabólica o eléctrica asociada a una imagen, una palabra o un pensamiento abre la puerta a la posibilidad de potenciar nuestras capacidades. Conocer el patrón de actividad que precede a un movimiento, o simplemente pensar en ese movimiento puede servir para estimular regiones cerebrales

> EL CONECTOMA

Los datos funcionales, procedentes de la resonancia magnética funcional, de la electroencefalografía o de la magnetoencefalografía se procesan matemáticamente mediante técnicas, como las derivadas de la teoría de grafos o de gráficas. Esta consiste en el empleo de grafos o conjuntos de vértices o nodos conectados por líneas, aristas o ejes que representan la interconectividad entre diferentes regiones cerebrales. Una de sus medidas es la *centralidad*, que indica la relevancia de un nodo o vértice que constituye el elemento central de las redes en un módulo o población neuronal. En el nodo confluye la información de distintos grupos de fibras, representadas como ejes o aristas que indican las relaciones entre los elementos de una red y los nodos de un módulo, así como las relaciones entre los nodos de ese módulo y los de otros módulos con los que estén conectados. De esta manera se consigue llevar a cabo una representación visual de la conectividad de las regiones cerebrales o conectoma en relación con el comportamiento.



— Conectoma o representación de las conexiones estructurales o funcionales entre diferentes regiones cerebrales, con indicación de los nodos o zonas relevantes de la interconexión entre las diferentes regiones.

inhibidas y facilitar la recuperación del movimiento, por ejemplo. En teoría permitiría insertar recuerdos estimulando en el cerebro de una persona la red neural que codifica ese recuerdo en otra según el patrón de actividad neural correspondiente. Teóricamente ya es posible trasplantar recuerdos en el ser humano, tal como se llevó a cabo en el molusco *Aplysia*.

CÓMO POTENCIAR EL APRENDIZAJE

El aprendizaje se puede mejorar estimulando el cerebro a través de la conducta y de técnicas y procedimientos químicos, eléctricos, ópticos o metabólicos. Algunas de las técnicas se basan en tecnologías avanzadas como el *neurofeedback*, la interacción cerebro-ordenador y los trasplantes de huellas de memoria. En el futuro se espera que estas técnicas se combinarán entre sí y se aplicarán de forma individualizada, incluso podrán autoaplicarse.

El cerebro necesita un medio adecuado para desarrollarse y conseguir un rendimiento óptimo, que se verá favorecido por niveles elevados de salud, nutrición y educación en un ambiente físico y social estimulante y variado. Una dieta adecuada, un estilo de vida saludable y el ejercicio físico, especialmente el aeróbico intenso y adaptado a la persona, son importantes para alcanzar un mayor potencial de aprendizaje. La actividad física hace que aumente el volumen de algunas zonas del hipocampo y regiones anexas, lo que tiene efectos positivos en el aprendizaje y la memoria. En el roedor adulto, la neurogénesis, o formación de nuevas neuronas, va asociada al aprendizaje y a la realización de conductas motoras, pero esta relación no está plenamente establecida en el ser humano.

Experiencia y aprendizaje alteran la función y, a menudo también, la estructura del cerebro, por lo que la mejor manera de potenciar el aprendizaje es reforzar las actividades de aprendizaje natural ya existentes. En este sentido, son claves el sueño adecuado, el descanso y las técnicas de estudio, sin olvidar el entrenamiento específico de algunas formas de memoria. La eficacia de estas labores aumenta

diseñando las tareas de forma individualizada y proporcionando la motivación necesaria con actividades interesantes y pautadas. Desde hace siglos las técnicas tradicionales de desarrollo de la memoria se han basado precisamente en aumentar la motivación empleando imágenes de contenido emocional acompañadas de estrategias espaciales, una de las funciones básicas del hipocampo.

También aportan fuerte motivación los videojuegos diseñados para mejorar las habilidades cognitivas en general y para atenuar el deterioro provocado por la edad o por otros agentes como enfermedades o lesiones. Entre otras ventajas, son atractivos, variados y amenos, proponen metas alcanzables de dificultad creciente y proporcionan una información de retorno inmediata de acierto o error, acompañada a menudo de recompensas rápidas y simbólicas, como el aumento de puntos conseguidos o el paso a un nivel más alto o difícil. La práctica de este tipo de videojuegos mejora la conectividad funcional y estructural de las redes cerebrales así como las habilidades cognitivas. Resultan más eficaces cuando van dirigidos a mejorar habilidades cognitivas concretas, como la memoria de trabajo, o a superar déficits específicos, como la velocidad para detectar estímulos o reaccionar ante ellos. Además, las habilidades adquiridas se generalizan a otras tareas de la vida real con más facilidad y la mejora va asociada a cambios en la actividad eléctrica cerebral en las regiones que controlan estos procesos. Por el contrario, son menos eficaces los videojuegos que buscan mejorar las habilidades cognitivas generales, ya que ofrecen resultados modestos o moderados.

Los videojuegos basados en realidad virtual se emplean ya con éxito en la rehabilitación de personas que han sufrido ictus, para acelerar la recuperación de habilidades motoras. También están en uso sistemas de aprendizaje académico y profesional basados en realidad virtual que se extenderán en el futuro a la mejora de funciones cognitivas. Los repertorios de ejercicios para la rehabilitación cognitiva individualizada se reforzarán con estimulación cerebral.

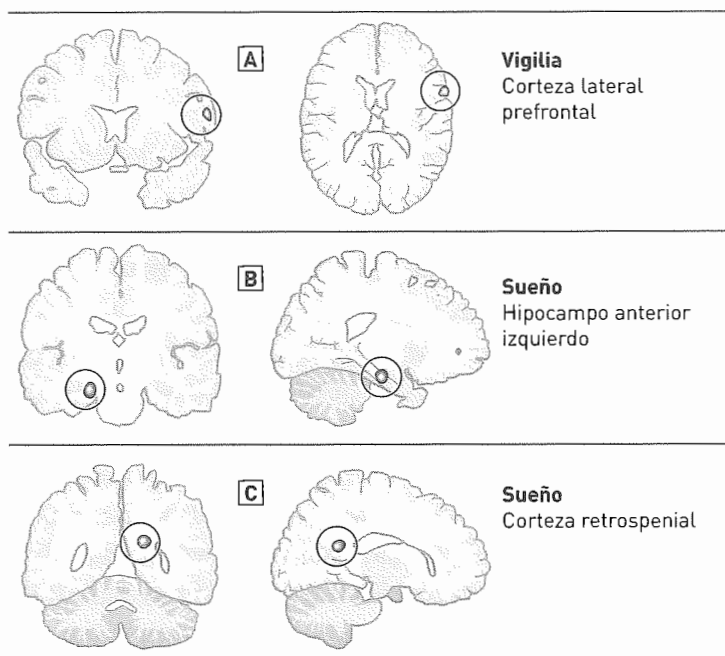
El sueño puede tener un protagonismo muy activo en la potenciación del aprendizaje. Buena muestra de ello son los trabajos realizados por el equipo de la investigadora alemana Susanne Diekelmann, de la Universidad de Tübinga, que descubrió cómo se puede reforzar durante el sueño el recuerdo de una tarea aprendida el día anterior, presentando en la etapa no REM una señal, por ejemplo un olor determinado, asociada previamente con el aprendizaje de la tarea durante la vigilia. El cerebro dormido percibe el olor, lo que opera como una práctica o refuerzo de lo aprendido durante el estado de vigilia precedente. Al despertar se comprueba que el recuerdo es mejor y menos sensible a interferencias que en las personas que no han sido expuestas al olor durante el sueño (fig. 1).

El sueño puede potenciar el rendimiento cognitivo más allá de las condiciones normales de funcionamiento.

SUSANNE DIEKELMANN

Resultados similares se obtienen presentando otras señales asociadas al material de aprendizaje, como sonidos, melodías o palabras. Por ejemplo, la memorización de palabras de otro idioma se refuerza si durante el sueño no REM se escuchan las palabras aprendidas el día anterior. Durante el sueño, estas palabras provocan cambios en la actividad eléctrica cerebral, en forma de mayor actividad de ondas lentas en las regiones frontales del cerebro. Las investigaciones muestran que la actividad eléctrica de ondas lentas propia del sueño no REM va asociada a la consolidación y, en particular, al rebobinado de la información en las neuronas del hipocampo. Mediante la estimulación eléctrica adecuada del cerebro se puede conseguir activar las ondas lentas y mejorar el aprendizaje. También se logra presentando sonidos siguiendo una pauta similar al ritmo de las ondas cerebrales lentas. Asimismo, podrían desarrollarse aplicaciones para teléfonos móviles que cumplan la función de recuerdo de lo aprendido.

Fig. 1



Experimento de Susanne Diekelmann. La reactivación de un recuerdo por un olor asociado activa diferentes regiones y procesos durante la vigilia y el sueño. Cuando la persona está despierta, aumenta la actividad de la corteza prefrontal (A), pero si se reactiva el aprendizaje por el olor durante el sueño de ondas lentas, se activan el hipocampo anterior izquierdo (B) y la corteza retrosplenial (C).

Hay que tener en cuenta que durante el sueño se refuerza el aprendizaje anterior, pero no se adquieren nuevos comportamientos. Como se ve, no se trata de aprender idiomas o una asignatura para un examen o el temario de una oposición mientras se duerme, sino de utilizar estímulos o claves para reforzar lo aprendido durante la vigilia. Por lo tanto, el sueño es un buen momento para consolidar con más intensidad lo aprendido durante el día y actuar sobre él mejora el aprendizaje y sirve para cimentar lo aprendido

durante el día. Sin embargo, hay que evitar que se produzca un deterioro de la calidad del sueño y que se interfiera la consolidación de otras memorias diferentes a las que se promueve.

ESTIMULACIÓN CEREBRAL

El cerebro es sensible también a estímulos de naturaleza química, eléctrica, magnética, óptica y sonora. Los medios técnicos actuales permiten aplicar la mayoría de estos agentes sobre lugares específicos del cerebro, pero sus efectos se extienden a amplias regiones afectando al estado y el funcionamiento de redes neuronales, por lo que se suele hablar de una acción preferentemente neuromoduladora. Algunas técnicas de estimulación cerebral han demostrado su eficacia para mejorar el aprendizaje y la memoria, aunque sea de forma todavía modesta y a través de mecanismos poco conocidos.

Estimulación química

Los denominados potenciadores cognitivos son fármacos que mejoran el funcionamiento cerebral normal y palian el deterioro cognitivo. Consiguen sus efectos sobre el aprendizaje y la memoria de forma indirecta aumentando el estado de vigilia y atención, y aportando más energía al funcionamiento cerebral.

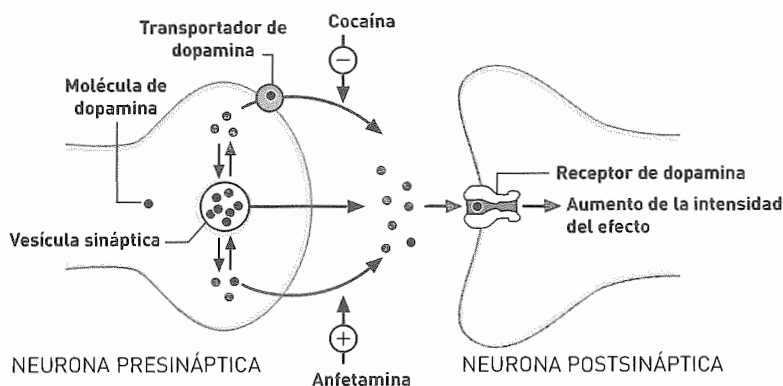
Las sustancias más utilizadas han sido los estimulantes, que incrementan la actividad motora y cognitiva. Disminuyen el apetito, la fatiga y la necesidad de dormir, y aumentan el nivel de vigilia o activación, la sociabilidad, la sensación de energía, de euforia y en algunos casos la motivación o deseo de aprender. Sus principales inconvenientes son la adicción, el exceso de actividad motora, la falta de apetito, la ansiedad y el insomnio. Los estimulantes aceleran la realización de tareas simples y ayudan a tomar decisiones

rápidas y no ponderadas, pero no mejoran tareas complejas que requieran concentración y planificación.

Los estimulantes más potentes son la cocaína y la anfetamina, sus derivados (metilamfetamina) y sustancias análogas como el metilfenidato. Incrementan los niveles de los neurotransmisores que facilitan la potenciación sináptica, entre ellos la dopamina y nora-drenalina, y operan especialmente sobre el sistema de la recompensa cerebral potenciando diversas formas las sinapsis dopami-nérgicas (fig. 2). De ahí vienen sus efectos placenteros, euforizantes y su enorme poder adictivo. Actúan también sobre el sistema car-diovascular y provocan taquicardia, vasoconstricción y aumento de la presión arterial.

El estimulante más consumido es la cafeína, que provoca una activación menos intensa y resulta poco tóxica cuando se consume con moderación. La cafeína bloquea los receptores de adenosina, una sustancia que disminuye la producción de neurotransmisores

Fig. 2



Efectos de la cocaína y la anfetamina en el cerebro. La cocaína inhibe la recaptación de la dopamina bloqueando el transportador (que recupera la dopamina sobrante), lo que aumenta su efecto sobre la neurona postsináptica. La anfetamina bloquea también la recaptación y aumenta la liberación de dopamina.

excitadores. Su efecto inhibitor sobre la adenosina libera más neurotransmisores excitadores, atenúa la sensación de fatiga y somnolencia y mantiene despierto. También actúa sobre el sistema de la recompensa cerebral a lo que se debe su ligero efecto euforizante. Otro estimulante muy utilizado es la nicotina, que aumenta el nivel de despertar y mejora ciertos tipos de aprendizaje, pero tiene un importante poder adictivo y tóxico, a lo que hay que sumar los efectos cancerígenos del consumo de tabaco. En conjunto, todas estas sustancias afectan al estado del cerebro durante el aprendizaje y sus efectos son indirectos. Se ha de tener en cuenta que una parte importante del aprendizaje se basa en aumentar el nivel de atención. Cuando se quiere recordar algo, una cifra, un número de teléfono o el nombre de una persona, se ha de prestar atención a lo que se quiere aprender.

Otro tipo de sustancias, como el piracetam y la creatina, basan sus efectos en aumentar la disponibilidad de energía en las neuronas. El primero potencia el metabolismo cerebral y provoca mejoras transitorias en las funciones cognitivas, pero sus beneficios suelen ser escasos. La creatina, derivada de aminoácidos y producida de forma natural por el organismo, aumenta la energía celular disponible, potencia la actividad mitocondrial y desempeña un papel importante en la regeneración del AMPc (monofosfato de adenosina cíclico), un nucleótido que constituye la principal fuente de energía en las neuronas. Se le atribuye un papel neuroprotector y se emplea en trastornos neurológicos y neuromusculares. Algunos estudios demuestran que añadir creatina a la dieta reduce la fatiga mental y mejora la memoria de trabajo y las puntuaciones en pruebas de inteligencia. Existen muchas otras sustancias, como las derivadas del cornezuelo de centeno, que estimulan la actividad del sistema nervioso central y posiblemente la acción de factores de crecimiento neuronal. Sin embargo, a día de hoy no existe un fármaco que potencie clara y específicamente el aprendizaje y que lo haga sin efectos secundarios tóxicos o adictivos.

La investigación farmacológica no se detiene. Se están desarrollando sin cesar nuevos fármacos de la inteligencia (*smart drugs*), capaces de proporcionar una mejora cognitiva sin los graves efectos secundarios descritos para la salud física y mental. Irán dirigidos a potenciar los procesos de plasticidad sináptica estudiados en modelos animales y a aumentar la transcripción de genes que codifican proteínas específicas, como el factor de crecimiento BDNF, o sustancias moduladoras de los receptores NMDA y AMPA. Los nuevos fármacos estarán adaptados a las necesidades profesionales o de salud y serán personalizados para atender a las características individuales de tipo genético y fisiológico, como la mayor o menor presencia de un neurotransmisor o de sus receptores. Estarán disponibles en numerosas variantes, su consumo será habitual e inofensivo y su aplicación será localizada al actuar en la región cerebral de interés. Gracias a la nanotecnología, en concreto las nanopartículas o microesferas que contienen moléculas del fármaco y alcanzan el tejido cerebral a través del riego sanguíneo, su eficacia se verá potenciada a la vez que se limitarán sus efectos secundarios. Las nanopartículas se emplean ya actualmente para suministrar fármacos en el lugar adecuado y de una forma muy precisa. Con una capa externa sensible a los ultrasonidos, se distribuyen por todo el cuerpo en estado inerte. Al aplicar las ondas sonoras con una precisión de milímetros, se rompe la cápsula y el fármaco se libera en la zona del cerebro, superficial o profunda, establecida previamente por medio de resonancia magnética estructural.

Estimulación eléctrica y magnética

La estimulación cerebral eléctrica y magnética está muy extendida a nivel experimental y terapéutico. Ambas modalidades alteran directamente la excitabilidad de las neuronas que se encuentran debajo del lugar de aplicación en el cuero cabelludo (aplicación trans-

craneal). En la mayoría de los casos este tipo de intervención es de baja precisión espacial y de acción superficial, y no alcanza regiones cerebrales profundas. Todavía se está investigando su utilidad para mejorar el aprendizaje y la memoria en la población general, pero los resultados son prometedores y los avances muy rápidos.

En la estimulación cerebral eléctrica y magnética se emplean dispositivos portátiles que pueden ser accionados por el propio individuo u otra persona (lo que se conoce como *aplicación en circuito abierto*), o por la propia actividad neuronal (en *circuito cerrado*), para potenciar la actividad cognitiva, para ayudar a la rehabilitación y el reaprendizaje de la actividad motora o para aumentar el nivel de activación o despertar. Se deben utilizar en combinación con otras técnicas de neuroimagen (electroencefalografía, resonancia magnética estructural y funcional) que permitan seleccionar la zona de estimulación y conocer sus efectos sobre la actividad cerebral.

Una de las formas de estimulación eléctrica del cerebro más utilizadas es la denominada *estimulación transcraneal por corriente continua* que se aplica a través de dos electrodos. Afecta a regiones corticales relativamente amplias, del orden de varios centímetros, activa o inhibe (según la dirección de la corriente) las células de la corteza cerebral que se encuentran debajo y, al mismo tiempo, ejerce un efecto sobre el comportamiento que depende de ellas. Altera la excitabilidad cortical al hiperpolarizar o despolarizar los potenciales de reposo de las membranas neuronales, especialmente los canales iónicos dependientes de voltaje. Un efecto añadido a la excitación neuronal es el aumento del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno a la región cerebral afectada. Si se prolonga la estimulación durante unos minutos, aparecen cambios en la plasticidad sináptica del tipo de la potenciación y depresión a largo plazo que pueden extenderse a otras regiones.

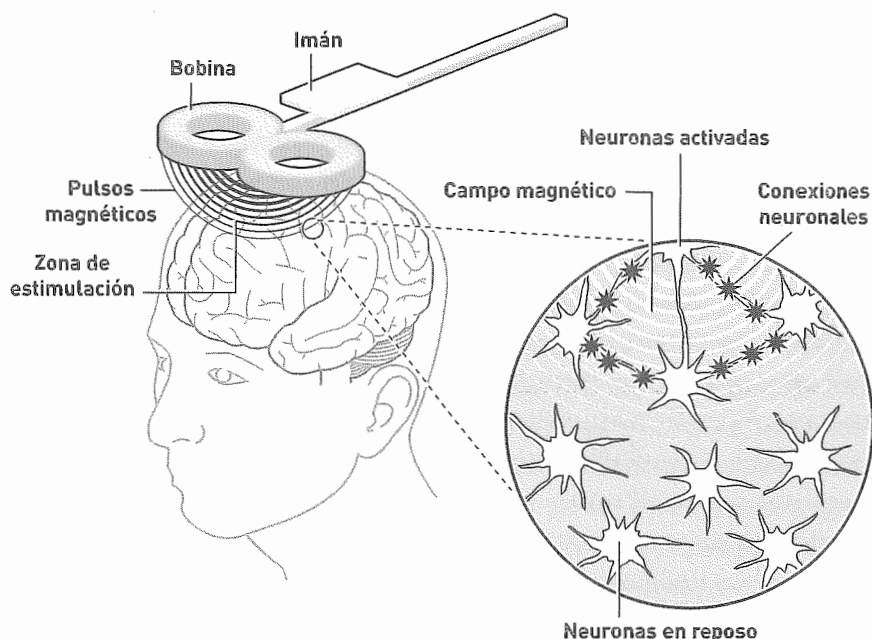
La estimulación eléctrica cerebral, aplicada aisladamente o en combinación con otras técnicas, será cada vez más importante en la rehabilitación motora, su principal uso clínico. Sirve para

aumentar la conectividad o sincronía en la red de la corteza cerebral implicada en el movimiento, lo que mejora la recuperación o reaprendizaje motores. Al aplicarse a la corteza motora primaria, mejora la realización de tareas durante varios días, con mayor rapidez y menos errores. La rehabilitación también puede implicar la atenuación del funcionamiento cerebral. Una lesión en un hemisferio provoca que el otro aumente su actividad, inhiba al lesionado y asuma parte de sus funciones. Durante la rehabilitación se puede inhibir el hemisferio ileso mediante la estimulación eléctrica para ejercitar y recuperar las funciones del hemisferio dañado.

Por su parte, la estimulación magnética transcraneal actúa en la corteza cerebral aplicando campos magnéticos en forma de breves impulsos, iguales o inferiores a un milisegundo, sobre el cuero cabelludo. El resultado es la activación, cuando se realiza a alta frecuencia (igual o superior a 5 Hz), o la atenuación o inhibición (entre 1 y 5 Hz) de la zona situada debajo del imán (fig. 3). La estimulación de alta frecuencia despolariza las neuronas corticales que se encuentran debajo del imán e induce potenciales de acción. La estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta frecuencia mantiene la estimulación, y sus efectos sobre la conducta, durante un tiempo. Se observan cambios en el comportamiento que siguen a los impulsos magnéticos; por ejemplo la estimulación de la región motora provoca la contracción de un músculo o de un miembro.

En 2014, Jane Wang, profesora de Ingeniería Mecánica de la Universidad Northwestern (Illinois), desarrolló una aplicación para mejorar la memoria en el ser humano basada en esta técnica, al estimular las redes que unen el hipocampo y la corteza cerebral y que intervienen en la memoria asociativa. La idea era modular estas redes para aumentar la conectividad funcional y ver si mejoraban el aprendizaje y recuerdo de una tarea de asociación entre nombres e imágenes. La estimulación magnética transcraneal repetitiva se aplicó en un lugar de máxima actividad de estas redes, a la altura de la corteza parietal izquierda, indicado por la resonancia magnética

Fig. 3



Aplicación de estimulación magnética transcraneal. Un imán emite campos magnéticos sobre el cuero cabelludo en forma de pulsos muy breves. Dependiendo de sus características y frecuencia puede provocar tanto excitación como inhibición en las regiones cerebrales subyacentes.

funcional. La estimulación mejoró la memoria asociativa que resultó estar directamente vinculada al aumento de la conectividad de la red.

La estimulación eléctrica y magnética cerebral se emplea principalmente para activar regiones y redes implicadas en el aprendizaje, pero sus efectos son de momento limitados, cuando no nulos. Hay que tener en cuenta que ambos tipos de estimulación afectan también a regiones extensas conectadas en red con la zona estimulada y se pueden provocar cambios en grupos de neuronas alejados

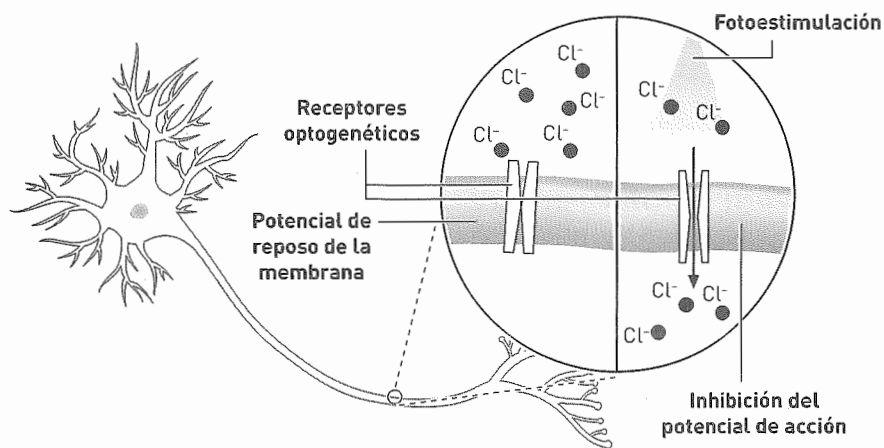
entre sí. Uno de los objetivos es inducir la sincronización de la actividad entre distintas regiones y potenciar así las redes de aprendizaje. Se piensa que el funcionamiento sincrónico de una red neuronal es la base de un buen funcionamiento cognitivo.

Los sistemas de autoestimulación eléctrica para potenciar la actividad cognitiva se han popularizado y ya se comercializan en Internet. Sin embargo, todavía existen muchos aspectos que investigar sobre estas técnicas. Por ejemplo, la modulación de la actividad neuronal depende del estado del cerebro, más o menos excitable, de la práctica o experiencia previa del individuo y del contexto de la tarea. Los efectos pueden ser variables entre una y otra persona, por lo que los tratamientos deben ser a medida. Además, no se conocen del todo bien los cambios que su uso prolongado provoca a largo plazo, pues podrían alterar la plasticidad neuronal, una alteración cuyas consecuencias se desconocen. Todo indica que estas cuestiones serán resolubles a corto y medio plazo y no tardarán mucho tiempo en establecerse las características de aplicación realmente efectivas y seguras. Por ejemplo, está próxima la miniaturización y su incorporación a dispositivos móviles de uso cotidiano.

Entre las formas de estimulación transcraneal más recientes figura la que emplea el láser de luz cercana al infrarrojo (fNIRS, siglas de *functional near-infra-red stimulation*). Se trata de un láser de baja potencia, o láser frío, de longitud de onda entre 600 y 1150 nanómetros, en la banda del rojo y cercana al infrarrojo. Su efecto es similar al de la creatina, ya que los fotones son absorbidos por la enzima citocromooxidasa de las mitocondrias donde aumenta la actividad del trifosfato de adenosina (ATP) y proporciona más energía a la célula. Se ha experimentado con sujetos sanos en funciones cognitivas relacionadas con la corteza prefrontal y se ha comprobado que mejora la atención sostenida, la memoria de trabajo y el estado afectivo. Es una técnica prometedora, no invasiva, de bajo coste, que emplea dosis seguras de energía luminosa. Como

> ¿SE PUEDEN BORRAR RECUERDOS EN EL SER HUMANO?

Se pueden borrar huellas de memoria silenciando neuronas que codifiquen recuerdos emocionales negativos mediante técnicas optogenéticas, aunque su utilización en el ser humano plantea muchas dificultades. Así, para acabar con un miedo persistente, hay que saber qué neuronas están interviniendo y estas deben expresar receptores que puedan ser activados por haces de luz. Para silenciar las neuronas, se usarían receptores aniónicos que, al ser activados, bombearían iones de cloro (Cl^-) dentro de la célula, provocarían hiperpolarización del potencial de membrana y frenarían así la capacidad de producir potenciales de acción. Se podría inocular, en la amígdala lateral, a través de nanopartículas, un virus que contenga los genes que expresan tales receptores. Al emitirse la luz dirigida a dicha región en el momento de presentarse el estímulo que provoca miedo, se silenciarían estas neuronas y desaparecería la reacción del miedo y su expresión en la conducta.

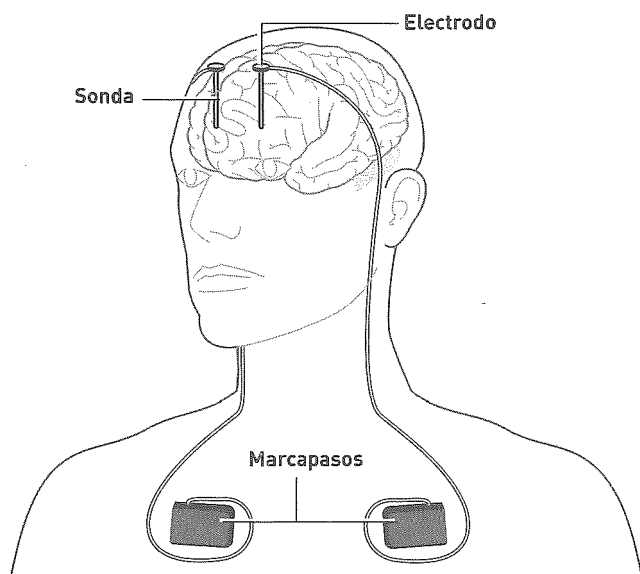


- Funcionamiento de las técnicas optogenéticas para silenciar neuronas. Los receptores optogenéticos son canales de iones negativos que están inactivos hasta que reciben un haz de luz (fotoestimulación) con el resultado de hacer más negativo (hiperpolarizar) el potencial de reposo de la membrana e inhibir el potencial de acción.

ocurre con las técnicas eléctricas y magnéticas, se necesitan más estudios para aplicarse a la población general.

De aplicación más localizada es la estimulación cerebral profunda, por la que se implanta en el cerebro de forma crónica un electrodo que modula con precisión la actividad cerebral con la estimulación eléctrica de una estructura o de una red neuronal. Requiere cirugía cerebral y es, por lo tanto, cruenta o invasiva y costosa. Mediante cirugía estereotáxica, que emplea atlas del cerebro y sistemas de coordenadas, se implantan electrodos en regiones corticales y subcorticales, en el núcleo o vía que se establezca, y se hace llegar a través de ellos una estimulación eléctrica generada por un marcapasos (fig. 4). Se emplea también la tractografía y neuroimagen anatómica y funcional que guían la implantación y la localización precisas de los electrodos y dan a conocer qué cambios provocan en núcleos y redes cerebrales que participan en el aprendizaje y la memoria.

Es un tratamiento habitual y bien tolerado por los pacientes con la enfermedad de Parkinson y para combatir el temblor esencial y otros trastornos del movimiento, pero está aún por demostrar su utilidad en la mejora del aprendizaje y la memoria, ya que la investigación arroja datos contradictorios. La estimulación cerebral profunda del hipocampo y las regiones relacionadas del lóbulo temporal medial no mejora necesariamente la memoria, debido a que puede estar afectando a un gran número de neuronas y alterar el funcionamiento de las redes neuronales y del estado del cerebro, como sucede con el resto de las técnicas vistas hasta ahora. Puede activar sinapsis cercanas que anulen los efectos positivos esperados y, al mismo tiempo, alcanzar elementos de una red neuronal alejados del lugar de estimulación. Con una mejor localización de las zonas de estimulación y una detección de la actividad neuronal asociada al aprendizaje que se pretende mejorar, se espera conseguir avances. La estimulación no será crónica sino que podrá ser puntual en la región requerida por la función que se desee modificar.



Estimulación cerebral profunda. Se implantan de forma crónica uno o más electrodos que alcanzan una estructura subcortical a través de un cable o sonda. Los impulsos eléctricos se envían desde marcapasos.

Existe la posibilidad de aplicar una estimulación en circuito cerrado, de manera que sea la propia actividad neural descodificada la que desencadene directamente la estimulación cerebral profunda. Por ejemplo, una persona con el electrodo implantado recibirá impulsos que mejoren su aprendizaje cuando su estado cerebral indique dificultades a la hora de procesar y codificar la información. Con esta técnica, el cerebro se estimula a sí mismo y recibe ayuda cuando faltan recursos de procesamiento en una situación específica, debido, por ejemplo, a la fatiga.

Las dificultades de la estimulación cerebral profunda podrán superarse en el futuro con técnicas incruentas. Existe la posibilidad de combinar la optogenética y la nanotecnología para activar o

inhibir grupos de neuronas específicas que participan en un aprendizaje y que expresen receptores de canales iónicos sensibles a la luz. Se emplearán nanopartículas cuya cápsula externa sea sensible a la luz infrarroja de manera que, al ser activadas, la zona interna emitiría luz de una determinada longitud de onda que abriría los canales iónicos en las neuronas objetivo.

AUTORREGULACIÓN CEREBRAL

La actividad cerebral y las conductas que dependen de ella pueden ser controladas también a voluntad por la propia persona. En el procedimiento de *neurofeedback*, se proporciona a una persona en tiempo real la información de retorno (*feed-back*) de la actividad neuronal para que pueda autorregular esta u otra relacionada, ya sea una neuronal o comportamental. Se trata de aprender a generar patrones de actividad de poblaciones neuronales, de una forma parecida a lo que pretenden los procedimientos de estimulación cerebral, pero en este caso el cambio en la actividad cerebral lo genera el propio individuo.

Estas técnicas tienen su origen en el *biofeedback*, o retroalimentación biológica, dirigido a aprender a controlar la actividad fisiológica en un sistema corporal (como la frecuencia cardíaca o la temperatura de la piel) a partir de la información externa (por ejemplo, un sonido o una luz) que indica el estado de dicho sistema. En el *neurofeedback* el objetivo es controlar voluntariamente aspectos del funcionamiento cerebral para mejorar las funciones sensoriales, motoras y cognitivas. Un ejemplo es el empleo de la resonancia magnética funcional para aumentar o disminuir la actividad neuronal en una región determinada con el objetivo de controlarla o ajustarla a unos niveles óptimos, o para reforzar la conectividad o sincronía entre dos regiones de modo que aumente el control de una sobre la otra. En rehabilitación se detectan las señales de la

actividad eléctrica cerebral del paciente y se le proporciona un retorno de las mismas en forma de señal sensorial externa para que mejore su actividad cortical y la sincronía de grupos de neuronas corticales, lo que a su vez contribuye a mejorar la ejecución de ejercicios funcionales de fisioterapia y acelerar la recuperación.

El *neurofeedback* es una técnica útil pero no siempre proporciona resultados positivos. Hay que tener en cuenta numerosos factores a la hora de aplicarlo: diferencias individuales, instrucciones verbales recibidas, atención prestada a la señal de retorno o cómo esta se presenta al participante, estrategias mentales utilizadas para el autocontrol o recompensas o refuerzos empleados.

INTERFAZ CEREBRO-MÁQUINA O CEREBRO-COMPUTADORA

En combinación con el *neurofeedback* o con las formas de estimulación cerebral vistas anteriormente se emplean a veces sistemas de interacción cerebro-computadora o cerebro-máquina (BCI, del inglés *brain computer interface*, o BMI, de *brain machine interface*), dirigidos a controlar equipos externos o a regular la actividad cerebral a través de señales que proceden directamente del cerebro. Los sistemas BCI se utilizan en rehabilitación y en los trastornos graves de conciencia, y poco a poco se irán aplicando a la autorregulación del funcionamiento cerebral y mejora de las funciones cognitivas en la población general.

Se parte de las señales de actividad eléctrica o metabólica cerebral asociada a la realización de una tarea, recogidas a partir de diversas técnicas y decodificadas por un sistema informatizado que las procesa y genera una respuesta. Algunas de las señales más precisas provienen de conjuntos de microelectrodos implantados de forma crónica en la corteza cerebral. Otras señales proceden de electrocorticografía y son obtenidas por electrodos situados de for-

ma crónica sobre el cerebro dentro del cráneo. Lo ideal es emplear técnicas no quirúrgicas y portátiles que permiten un uso crónico más seguro. Reúnen estas características la electroencefalografía y la espectroscopía funcional cercana al infrarrojo (fNIRS), basada en que las propiedades ópticas del tejido cerebral reflejan su actividad metabólica, técnica diferente a la forma de estimulación óptica que se vio anteriormente. Otras señales son muy limitadas y difíciles de obtener, como las conseguidas a través de la magnetoencefalografía y la resonancia magnética. La descodificación de la actividad eléctrica cerebral se obtiene de un número limitado de electrodos. Dado que las huellas de memoria están distribuidas en redes, no es preciso detectar la actividad de todas las neuronas, sino de las que representan de forma fiable y suficiente un recuerdo o la intención o planificación de un movimiento.

Entre otras aplicaciones, la actividad neural se utiliza para provocar cambios en otros sistemas o dispositivos externos, como manos o brazos robóticos, exoesqueletos, máquinas o el teclado de un ordenador. Por ejemplo, una persona que sufre esclerosis lateral amiotrófica con una limitación total o casi total de movimientos, puede pensar en una tarea y, a partir de la actividad cerebral recogida por el sistema, un ordenador selecciona las letras y pronuncia las palabras en frases cortas. Son sistemas análogos a los que utilizaba el físico Stephen Hawking para hablar, con un sintetizador de voz activado por los movimientos de su mejilla. En la BCI es la actividad cerebral la que pone en marcha el proceso.

Otra aplicación destacada es el control de regiones o redes cerebrales, o de ritmos electroencefalográficos, a través del empleo de *feedback* o señales de retorno externas (como ocurre en el *neurofeedback*): el paciente recibe señales de cómo es el funcionamiento del cerebro y procura modificar la actividad en esa zona y ejecutar mejor las tareas. La actividad cerebral puede modificarse también por estimulación externa (estimulación eléctrica por corriente continua, estimulación magnética o estimulación cerebral

profunda) en función de su propia actividad cerebral. De esta forma, por medio de la señal electroencefalográfica se activan en circuito cerrado las redes que potencian funciones cognitivas, como la memoria.

En pacientes con una lesión cerebral que limita la realización de movimientos, estos sistemas pueden proporcionar una señal externa que reorganice la actividad de la corteza motora al elevar la frecuencia de disparo de neuronas y, como consecuencia de ello, que mejore poco a poco la movilidad del miembro afectado. Se pide al paciente, por ejemplo, que imagine alcanzar un objeto con la mano. Los microelectrodos detectan la actividad neuronal en la corteza motora, la procesan y convierten en señales visuales (*feedback* o retorno) que observa el paciente o en impulsos que activan los músculos del miembro paralizado.

En un futuro próximo se emplearán circuitos neuromórficos o neuroprótesis que trabajarán según los principios del funcionamiento del sistema nervioso. Las prótesis (brazos, manos, piernas) se complementarán con sistemas artificiales sensibles al tacto que simularán los mecanorreceptores cutáneos. La información táctil y la sensibilidad artificial mejorarán la interacción de la mano protésica con los objetos. Es un complemento de la información visual de retorno que suele ser la única que reciben los pacientes, lo que alivia la ejecución de movimientos al proporcionar información sobre la dureza o rugosidad de los objetos que se manipulan. Al poco tiempo de utilizarla, el paciente percibirá la prótesis como parte de su propio cuerpo como resultado de la reorganización cerebral provocada por sus nuevas experiencias. También se pueden incorporar receptores de temperatura que completen la percepción táctil, los reflejos y el movimiento. Las señales eléctricas del sensor táctil artificial pueden emplearse también para estimular neuronas que contraen músculos activos y reactivar así reflejos musculares, como retirar el brazo de la mano protésica si el objeto que se agarra posee una superficie muy caliente, por ejemplo.

ma crónica sobre el cerebro dentro del cráneo. Lo ideal es emplear técnicas no quirúrgicas y portátiles que permiten un uso crónico más seguro. Reúnen estas características la electroencefalografía y la espectroscopía funcional cercana al infrarrojo (fNIRS), basada en que las propiedades ópticas del tejido cerebral reflejan su actividad metabólica, técnica diferente a la forma de estimulación óptica que se vio anteriormente. Otras señales son muy limitadas y difíciles de obtener, como las conseguidas a través de la magnetoencefalografía y la resonancia magnética. La decodificación de la actividad eléctrica cerebral se obtiene de un número limitado de electrodos. Dado que las huellas de memoria están distribuidas en redes, no es preciso detectar la actividad de todas las neuronas, sino de las que representan de forma fiable y suficiente un recuerdo o la intención o planificación de un movimiento.

Entre otras aplicaciones, la actividad neural se utiliza para provocar cambios en otros sistemas o dispositivos externos, como manos o brazos robóticos, exoesqueletos, máquinas o el teclado de un ordenador. Por ejemplo, una persona que sufre esclerosis lateral amiotrófica con una limitación total o casi total de movimientos, puede pensar en una tarea y, a partir de la actividad cerebral recogida por el sistema, un ordenador selecciona las letras y pronuncia las palabras en frases cortas. Son sistemas análogos a los que utilizaba el físico Stephen Hawking para hablar, con un sintetizador de voz activado por los movimientos de su mejilla. En la BCI es la actividad cerebral la que pone en marcha el proceso.

Otra aplicación destacada es el control de regiones o redes cerebrales, o de ritmos electroencefalográficos, a través del empleo de *feedback* o señales de retorno externas (como ocurre en el *neurofeedback*): el paciente recibe señales de cómo es el funcionamiento del cerebro y procura modificar la actividad en esa zona y ejecutar mejor las tareas. La actividad cerebral puede modificarse también por estimulación externa (estimulación eléctrica por corriente continua, estimulación magnética o estimulación cerebral

profunda) en función de su propia actividad cerebral. De esta forma, por medio de la señal electroencefalográfica se activan en circuito cerrado las redes que potencian funciones cognitivas, como la memoria.

En pacientes con una lesión cerebral que limita la realización de movimientos, estos sistemas pueden proporcionar una señal externa que reorganice la actividad de la corteza motora al elevar la frecuencia de disparo de neuronas y, como consecuencia de ello, que mejore poco a poco la movilidad del miembro afectado. Se pide al paciente, por ejemplo, que imagine alcanzar un objeto con la mano. Los microelectrodos detectan la actividad neuronal en la corteza motora, la procesan y convierten en señales visuales (*feedback* o retorno) que observa el paciente o en impulsos que activan los músculos del miembro paralizado.

En un futuro próximo se emplearán circuitos neuromórficos o neuroprótesis que trabajarán según los principios del funcionamiento del sistema nervioso. Las prótesis (brazos, manos, piernas) se complementarán con sistemas artificiales sensibles al tacto que simularán los mecanorreceptores cutáneos. La información táctil y la sensibilidad artificial mejorarán la interacción de la mano protésica con los objetos. Es un complemento de la información visual de retorno que suele ser la única que reciben los pacientes, lo que alivia la ejecución de movimientos al proporcionar información sobre la dureza o rugosidad de los objetos que se manipulan. Al poco tiempo de utilizarla, el paciente percibirá la prótesis como parte de su propio cuerpo como resultado de la reorganización cerebral provocada por sus nuevas experiencias. También se pueden incorporar receptores de temperatura que completen la percepción táctil, los reflejos y el movimiento. Las señales eléctricas del sensor táctil artificial pueden emplearse también para estimular neuronas que contraen músculos activos y reactivar así reflejos musculares, como retirar el brazo de la mano protésica si el objeto que se agarra posee una superficie muy caliente, por ejemplo.

Los campos de aplicación de la BCI son muy amplios, por lo que es previsible que se generalice el uso combinado, o intervención multimodal, de BCI, y estimulación funcional fisioterapéutica para restaurar conexiones perdidas entre las regiones cerebrales implicadas en intención, planificación y movimiento. Se prevé además que muchas personas dejen de usar sillas de ruedas. Todavía no se han resuelto los problemas de implantación crónica de carácter quirúrgico, como la estabilidad del dispositivo, la sensibilidad del sistema inmunitario y posibles infecciones. No obstante, se conseguirá mejorar estos aspectos y se evolucionará hacia la miniaturización mediante la utilización de nanosensores de uso generalizado en otros campos. Faltan además conocimientos más detallados sobre los mecanismos fisiológicos y neuronales subyacentes en el ser humano.

Utilización de la BCI en trastornos graves de conciencia

La BCI se emplea también para detectar funciones cognitivas residuales en pacientes en coma vegetativo y estados de mínima conciencia que no poseen actividad motora suficiente para la comunicación. Se puede saber si una persona centra su atención en un mensaje, y si tal atención se intensifica se puede aumentar el efecto de lo que percibe en la estructura y en el funcionamiento cerebral. Por ejemplo, conocer qué sucede en el cerebro de pacientes en estado vegetativo persistente puede ayudar a comunicarse con ellos. Se puede hablar directamente con su cerebro aun cuando no puedan expresarse verbalmente o con gestos. El desafío del diagnóstico y la posible recuperación de estas personas puede cambiar de manera drástica.

Un experimento del psicólogo y neurocientífico Niels Birbaumer, profesor de la Universidad de Tubinga, empleó este procedimiento para comunicarse con cuatro pacientes enclaustrados

> NEUROPRÓTESIS Y EXOESQUELETOS

Una persona que sufre parálisis de las extremidades puede levantarse y desplazarse por medio de un exoesqueleto activado por los impulsos de su corteza motora. La actividad eléctrica cerebral correspondiente a un movimiento se detecta por medio de un conjunto de electrodos implantados en el área motora primaria de la corteza cerebral. Se puede utilizar también la señal procedente de electrodos situados sobre el cuero cabelludo, como los de la electroencefalografía. El afectado piensa en desplazarse, como lo hace una persona cualquiera, y no en movimientos concretos de un músculo o un miembro. El orde-



— Exoesqueleto que puede ser accionado por impulsos procedentes de la actividad eléctrica cerebral.

nador identifica el patrón de actividad cerebral que se corresponde con la voluntad y la orden motora de hacer algo (levantarse, detenerse, andar, girar) y lo convierte en un patrón específico de impulsos eléctricos necesarios para ello y que dirige a la maquinaria del exoesqueleto. El paciente tiene que aprender primero a pensar qué quiere hacer. Comienza, por ejemplo, observando un brazo que realiza movimientos en realidad virtual mientras imagina que es él quien lo mueve. Es un proceso complejo de interpretar señales cerebrales y traducirlas a una maquinaria que debe actuar para mantener el equilibrio y desplazar al paciente de forma similar a la de cualquier ser humano.

(*locked-in*) que habían perdido el control total de la musculatura, incluyendo los movimientos oculares. No se podían utilizar seña-

Hemos logrado que pacientes completamente paralizados aprendieran a comunicarse directamente con su cerebro, y así romper el completo silencio en el que estaban encerrados.

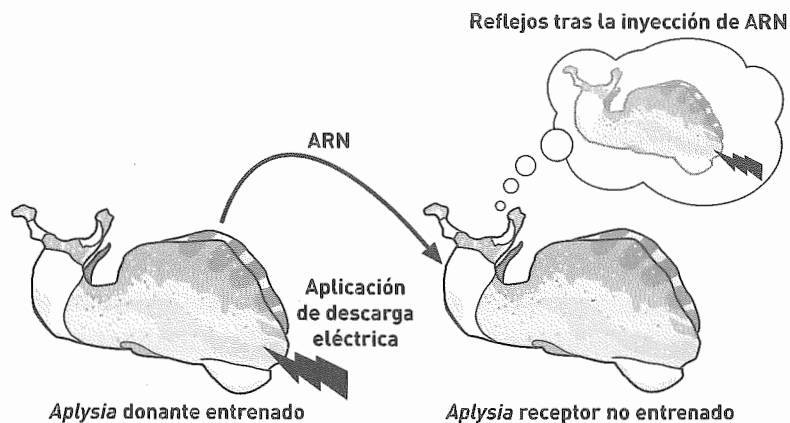
NIELS BIRBAUMER

les electroencefalográficas fiables y se eligió la espectroscopía fNIRS, que mide los cambios en la oxigenación de la corteza cerebral, en este caso en la región frontocentral. Se emplearon preguntas abiertas cuyas respuestas sabían los pacientes y a las que debían responder sí o no, porque se trataba de una tarea refleja, sobreaprendida que solo requería un procesamiento automático: pensar sí o no. Se llegó a conocer la elección del paciente porque la actividad en la corteza frontocentral es diferente para el sí y para el no, y

se empleó la decodificación cerebral que separa unas y otras respuestas y da *feedback* sensorial al paciente. De esta manera, se consiguieron respuestas implícitas correctas en un 75% de los casos y hablar directamente con el cerebro del paciente.

TRANSFERENCIA O TRASPLANTE DE APRENDIZAJE

Otro sistema para reforzar el aprendizaje que todavía plantea muchas incógnitas es la transferencia de comportamientos. Se han llevado a cabo distintos tipos de trasplante de comportamientos aprendidos en animales. En el molusco *Aplysia*, la sensibilización a largo plazo se transfiere de un animal a otro extrayendo ARN no codificante del citoplasma del donante e inyectándolo en el animal no entrenado (fig. 5). Se concluye que el ARN puede intervenir en los cambios de la actividad neuronal que resultan del aprendizaje y que codifican la sensibilización a largo plazo, pero se desconoce por qué.



Transferencia de un comportamiento aprendido en el molusco *Aplysia*. Tras entrenar a un animal con descargas eléctricas y provocarle movimientos reflejos, se extrae ARN y se inyecta en otro molusco no entrenado, que mostrará luego los mismos reflejos de aquel que recibió las descargas.

El ARN transferido podría inducir cambios similares en el animal receptor, aumentar la excitabilidad neuronal y, por lo tanto, incrementar la reacción a diversos estímulos. Es posible que la memoria se codifique en el cuerpo o soma de la neurona al igual que lo hace siguiendo otros mecanismos diferentes en la sinapsis potenciada.

Esta investigación ha traído de nuevo a la luz los trabajos realizados con los gusanos *Planaria* por el biólogo y psicólogo de animales estadounidense James V. McConnell en la Universidad de Michigan en las décadas de 1950 y 1960. Al trasvasar ARN de animales condicionados a animales no condicionados encontró indicios de transferencia de aprendizaje. Sin embargo, fueron hallazgos muy controvertidos y no replicados.

En roedores se ha obtenido lo más cercano al trasplante de aprendizaje al codificar la actividad neuronal obtenida a partir

de conjuntos de microelectrodos implantados en el hipocampo y convertida en impulsos eléctricos dirigidos al cerebro de otro animal. El experimento fue realizado por Sam A. Deadwyler, profesor de Psicología y Farmacología de la Universidad de Wake Forest (Carolina del Norte). Los patrones específicos de actividad eléctrica, debidamente procesados y depurados, se transmitieron en línea como impulsos eléctricos a las mismas regiones del hipocampo de otro animal que estaba realizando la misma tarea. El donante era un animal entrenado en la tarea de aprendizaje, mientras que el receptor estaba aprendiendo a realizarla. Como consecuencia del trasplante, el receptor realizaba la tarea más rápidamente y mejor. Lo que se transmitía entre ellos era un código eléctrico de memoria, una auténtica prótesis de memoria que acelera el aprendizaje.

En el ser humano el trasplante de aprendizaje no se ha conseguido todavía pero se han dado pasos en ese sentido, de forma que será viable en un futuro construir prótesis de memoria para que el patrón de actividad cerebral que codifica una destreza pueda implantarse en otras personas. El primer paso es descodificar la actividad cerebral asociada a una tarea, y convertirla en un código de estimulación cerebral que la transmita a otro cerebro. Puede traducirse en impulsos eléctricos que provoquen la misma actividad neuronal y subjetiva en otro cerebro. Actualmente se están dando pasos en esta primera etapa.

El punto de partida es la pregunta que nos hace una conocida red social en Internet: «¿Qué estás pensando?». Hoy no solo podemos conocer cómo reacciona una persona ante un acontecimiento o una tarea mediante diferentes técnicas, sino que estamos cerca de saber lo que está sucediendo en el cerebro en un momento dado cuando se percibe algo, ya sea del exterior o del propio cuerpo, o cuando se tiene algo en la mente, como un recuerdo, un sentimiento, una idea o un plan. Hemos visto que la descodificación cerebral procesa la actividad eléctrica o metabólica de millones de neuronas y propor-

cional representaciones numéricas o mapas que dicen cada vez con más precisión qué pensamos, qué sentimos, qué aprendemos y qué recordamos. Poseemos ya incipientes catálogos del pensamiento o traducciones de lo subjetivo y conductual a lo fisiológico, y de lo fisiológico a lo digital, con todas las posibilidades que acarrea.

A este ámbito pertenece la nueva ciencia de los sueños. El contenido esencial o distintivo de un sueño, por ejemplo un rostro conocido, un paisaje, una acción, se corresponde con patrones de actividad eléctrica cerebral o de actividad metabólica, con los que también se construyen catálogos o diccionarios elementales de contenido de sueños. Al igual que ocurre con los pensamientos, la actividad fisiológica en correspondencia con la actividad mental se convierte en dígitos que se pueden transmitir a distancia.

En 2017, el equipo de Francesca Siclari, experta en medicina del sueño del Centre d'Investigation et de Recherche sur le Sommeil (CIRS) de la Universidad de Lausana (Suiza), midió la actividad electroencefalográfica de unos voluntarios durante el sueño. La experiencia de soñar coincide con la disminución de la actividad eléctrica de baja frecuencia en las regiones corticales posteriores. Cuando esto ocurría, se analizaba el registro eléctrico y se buscaba la correspondencia con el contenido de los sueños. Las experiencias oníricas variaban desde la percepción al pensamiento, pasando por sentimientos, acción, imágenes (personas, rostros o paisajes) y narrativas complejas. Se despertaba a los participantes después de estos períodos y se les pedía que describieran el recuerdo más reciente, antes de despertar, de lo que acababan de soñar. Valoraban también el contenido en una escala que iba desde lo que es solo pensar (sin contenido sensorial) a lo que es solo perceptual (sin pensar ni razonar). Igualmente se les pedía que estimaran la duración y si el contenido se refería a rostros, a una ubicación concreta y definida, si había movimiento o intercambio de palabras. De esta manera, los investigadores descubrieron que el contenido específico del sueño (pensamientos, percepciones, rostros, lugares,

movimiento, habla) iba a asociado a un aumento de la actividad electroencefalográfica de alta frecuencia en zonas específicas.

Por su parte, el equipo del japonés Yukiyasu Kamitani, profesor del Laboratorio de Neurociencia Computacional ATR de la Universidad de Kioto, consiguió en 2013 predecir imágenes vistas en el sueño basándose en la actividad metabólica cerebral. En una primera fase, cuando se detectaba que sus voluntarios experimentaban actividad onírica, se les despertaba y se les pedía que dijeran todo lo que habían visto en los sueños. A partir de ahí se construyeron veinte categorías distintas que recogían conjuntos de imágenes similares. A continuación se seleccionaron imágenes que se correspondían con estas categorías y las presentaron a los sujetos mientras medían su actividad cerebral y derivaron de esta los patrones de actividad metabólica correspondientes a cada una de las categorías. Por último, observaron de nuevo su actividad cerebral durante el sueño y pudieron predecir en un 60 % de ocasiones a qué categoría correspondía el sueño que acababan de experimentar. Es decir, se podían leer los sueños.

Así pues, se empieza «leyendo la mente y los sueños», y tal vez pronto se puedan transmitir por vía digital, una especie de telepatía de base tecnológica. En un futuro, será posible que la experiencia motora o una destreza particular que posee un patrón de actividad neuronal propio, o firma cerebral, sea leída por un ordenador que la descodificará, codificará y transmitirá al cerebro de otra persona, estimulando los lugares y las redes adecuadas.

En resumen, es posible potenciar más el aprendizaje, paliar sus dificultades y compensar el deterioro que se produce con la edad de múltiples maneras. La mayoría de los avances se han originado en la investigación con animales y su aplicación al ser humano ha comenzado en la clínica y en la rehabilitación, donde las necesidades son más inmediatas e imperiosas, buscando recuperar funciones y alcanzar los mayores niveles posibles de rendimiento. La pauta es que su uso se transfiera rápidamente a la población general.

En el futuro, las tecnologías para mejorar el aprendizaje seguirán desarrollándose sin pausa, se combinarán entre sí y serán individualizadas, seguras, más baratas y más eficientes. Es también un ámbito interdisciplinar en el que se reúnen saberes y experiencias de campos muy distintos: neurociencia, ingeniería, computación, medicina, psicología. Nos dirigimos hacia una mayor autoaplicación, autorregulación y portabilidad. La investigación avanza rápido, las técnicas evolucionan y lo que hoy no parece posible será de uso corriente en un futuro no muy lejano. Hay límites para la ciencia y el conocimiento, pero van retrocediendo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- CARLSON, N. R., BIRKETT, M. A., *Fisiología de la conducta*, Madrid, Pearson, 2018.
- COLLADO GUIRAO, P., GUILLAMÓN FERNÁNDEZ, A. Y COLABORADORES, *Psicología fisiológica*, Madrid, UNED, 2017.
- KANDEL, ERIC R., *En busca de la memoria. El nacimiento de una nueva ciencia de la mente*, Buenos Aires, Katz, 2007.
- LEDoux, JOSEPH, *El cerebro emocional*, Barcelona, Ariel, 1999.
- LURIA, ALEXANDER R., *Pequeño libro de una gran memoria. La mente de un mnemonista*, Oviedo, KRK Ediciones, 1968/2009.
- MINSKY, MARVIN, *La máquina de las emociones*, Madrid, Debate, 2010.
- PURVES, DALE, *Neurociencia*, Madrid, Panamericana, 2016.
- QUIAN QUIROGA, RODRIGO, *Qué es la memoria*, Barcelona, Ariel, 2018.
- REDOLAR RIPOLL, DIEGO, *Neurociencia cognitiva*, Madrid, Panamericana, 2014.
- SANDI, C., VENERO, C., CORDERO, M. I., *Estrés, memoria y trastornos asociados*, Barcelona, Ariel, 2001.

ÍNDICE

- actina 80, 81, 93, 94
- amígdala 48, 49, 54, 61, 62, 70, 71, 74, 75, 86, 92, 97, 121
- AMPC 88, 93, 115
- Aplysia californica* 34, 52, 53, 95, 106, 130, 131
- aprendizaje
 - de miedo 8, 12, 42, 49, 60, 61, 62, 63, 70, 71, 84, 92, 95, 121
 - episódico 8, 20, 63, 74, 84
 - espacial 56, 59, 63, 84, 84, 85, 97, 100, 110, 117
 - explícito 8, 20, 63, 67
 - implícito 8, 19, 20, 43, 51, 58, 60, 67
 - motor 64, 118
 - por asociación 8, 19, 85
 - por refuerzo 19, 59, 63, 64, 65, 102
- atención 9, 18, 19, 22, 35, 38, 40, 51, 56, 70, 113, 115, 120, 125, 128
- BDNF 92, 93, 116
- biofeedback* 39, 64, 124
- cerebelo 55, 57, 65
- cinastas 88, 89, 90, 91, 92
- citoesqueleto 81, 87, 92
- condicionamiento 58, 63, 70, 92
- conectividad 10, 11, 40, 57, 99, 101, 102, 105, 110, 118, 124
- conectoma 101, 105
- consolidación 21, 22, 25, 66, 68, 71, 72, 73, 79, 80, 95, 97, 100, 111

- corteza prefrontal 22, 31, 67, 68,
97, 100, 102, 112, 120
- CREB 91, 92
- dendrita 26, 27, 29, 30, 80, 93, 94
- densidad postsináptica 79, 81, 87,
88
- destrezas 12, 20, 42, 54, 55, 56, 58
- Dickelmann, Susanne 111, 112
- dopamina 56, 65, 86, 91, 102,
114
- Ebbinghaus, Hermann 25
- electroencefalografía 105, 117,
126, 129
- engrama 21
- espinas dendríticas 27, 30, 81, 90,
94
- estimulación
- cerebral profunda 11, 39, 122,
123
 - eléctrica cerebral 12, 38, 65,
117
 - magnética transcraneal
118
- estimulantes 11, 38, 113, 114
- estrés 47, 49, 75, 137
- exoesqueleto 40, 126, 129
- gen c-fos 100
- glutamato 86, 87, 89, 90, 91
- GMPc 88
- GTPasas 93
- habilidades 11, 12, 20, 36, 39, 54,
56, 58, 64, 86, 93, 99, 110
- hábitos 8, 12, 19, 20, 42, 43, 54, 97
- habitación 19, 51, 52, 53
- Hebb, Donald O. 33, 34, 35
- hipocampo 22, 23, 34, 37, 48, 49,
56, 62, 63, 68, 69, 71, 72, 74,
84, 85, 93, 95, 97, 100, 102, 103,
109, 111, 112, 118, 122
- huella
- de aprendizaje 8, 9, 11, 17, 21,
24, 25, 31, 60, 68, 81, 93,
95
 - de memoria 10, 17, 21, 22, 23,
30, 68, 72, 79, 80, 86, 92,
96, 97, 98, 101, 107, 121,
126
- interfaz
- cerebro-máquina (BMI) 41, 125
 - cerebro-computadora (BCI)
11, 41, 125, 126, 128
- Kandel, Eric R. 34, 52, 137
- LeDoux, Joseph E. 61, 89, 137
- lóbulo temporal 22, 31, 49, 62, 68,
100, 122
- localizacionismo 17
- Lømo, Terje 34, 37
- memoria
- a corto plazo 22, 58, 66, 67, 21

- a largo plazo 21, 22, 54, 67, 80, 100
- de trabajo 12, 67, 110, 115, 120
- emocional 8, 19, 42, 50, 67, 68, 71, 74, 75, 86, 110, 121, 137
- instantánea 8, 21
- nanopartículas 11, 39, 42, 116, 121, 124
- nanotecnología 11, 116, 124
- neurofeedback* 11, 40, 64, 107, 124, 125, 126
- noradrenalina 70, 74, 86, 114
- núcleo accumbens 64, 65, 102
- olvido 9, 12, 21, 24, 25, 25, 34, 42, 71, 89, 93, 95, 96, 97, 98
- optogénética 12, 82, 83, 92, 121, 124
- paralización 60, 61, 62, 92, 95, 96, 97
- Penfield, Wilder 17, 54, 63
- plasticidad 9, 10, 35, 36, 47, 50, 66, 70, 80, 82, 84, 93, 98, 102, 116, 117, 120
- potenciación a largo plazo 35, 37, 69, 70, 71, 82, 84, 86, 89, 90, 95, 98
- potencial 26, 27, 28, 29, 34, 35, 37, 51, 60, 61, 83, 86, 89, 91, 94, 109, 117, 118, 121
- proteína Arc 80, 92, 96
- Quián Quiroga, Rodrigo 54, 99, 137
- reactivación 21, 42, 60, 63, 68, 69, 71, 72, 98, 99, 112
- recuperación de los recuerdos 21, 22, 23, 31, 68, 69, 72, 73, 75, 100
- realidad virtual 11, 43, 110, 129
- receptor
 - AMPA 88, 89, 90, 95
 - NMDA 87, 90, 94, 95, 116
- redes neuronales 21, 24, 31, 40, 60, 63, 67, 68, 71, 82, 99, 104, 113, 122
- rehabilitación 9, 11, 40, 43, 50, 110, 117, 118, 125, 134
- resonancia magnética 59, 93, 100, 101, 103, 105, 116, 117, 118, 124, 126
- segundo mensajero 88, 89, 95
- sensibilización 51, 52, 53, 130
- síntesis de proteínas 52, 69, 79, 80, 86, 98
- sistema
 - dopaminérgico 56, 58, 64, 65, 66, 70
 - noradrenérgico 70, 71, 74
- sueño 9, 11, 24, 39, 71, 72, 73, 97, 100, 109, 111, 112, 113, 133, 134
- tensor de difusión 101
- tractografía 101, 103, 122