

Juan Carlos López es editor en jefe de *Nature Medicine*. Es autor, entre otros, del libro *El telar de la memoria* (Algar, 2000).

## Memoria y olvido

Juan Carlos López

Entender las bases biológicas de la memoria es una empresa relativamente joven. Los primeros estudios científicos de lo que hasta entonces era un problema estrictamente filosófico datan de finales del siglo XIX. Los trabajos de pioneros como Théodule Ribot (quien compiló en 1881 los casos de amnesia humana conocidos hasta entonces, tratando de desarrollar principios generales sobre la organización de la memoria), Sergei Korsakoff (quien describió en 1887 el síndrome amnésico característico de los alcohólicos que aún lleva su nombre) y, sobre todo, Hermann Ebbinghaus (quien, experimentando en sí mismo, intentó por primera vez definir la capacidad mnemónica humana en 1885) fueron cruciales para trascender las discusiones teóricas que habían dominado por siglos al estudio de la memoria, transformando al problema en una cuestión empírica.

¿Qué hemos descubierto en los 125 años desde que Ribot publicó su obra *Les maladies de la memoire*? Sabemos que no existe una sola memoria, sino varios tipos. Sabemos qué partes del cerebro son importantes para recordar. Conocemos algunos de los cambios moleculares que ocurren en el cerebro, y estamos comenzando a manipularlos para mejorar nuestra memoria o para olvidar lo que no queremos recordar.

En este artículo, revisaré brevemente los conceptos más importantes que hemos establecido en el estudio biológico de la memoria y señalaré la dirección en la que este campo científico se dirige en la actualidad.

### Existen varios tipos de memoria

Resulta curioso que, a diferencia de lo que ocurre en casi todas las ramas de la biomedicina, algunos de los hallazgos más trascendentes en el estudio de la memoria no hayan surgido de estudios en animales de experimentación, sino de la observación de pacientes con problemas mnemónicos. Como ya señalé, Ribot y Korsakoff se dieron cuenta de lo informativo que era el estudiar pacientes amnésicos, pero sus observaciones no fueron particularmente útiles para derivar ningún principio básico sobre la estructura de la memoria. Tuvieron que pasar alrededor de 70 años para que finalmente un paciente nos abriera las puertas hacia la comprensión de cómo esta organizada nuestra capacidad de aprender.

En 1953, el paciente en cuestión –conocido en la actualidad por sus iniciales: HM– padecía de una forma de epilepsia muy severa. En aquel entonces (e incluso ahora), operar el cerebro de pacientes con epilepsia no era particularmente raro, pues estaba muy claro que destruyendo un foco epileptogénico en el cerebro limitaba profundamente la aparición de convulsiones. Una de las cirugías más comunes involucraba la lesión de una estructura conocida como hipocampo, región del cerebro que había sido implicada en la propagación de actividad epiléptica.

Sin embargo, la operación a la que se sometió HM fue un tanto inusual, pues involucró la destrucción del hipocampo en ambos lados del cerebro y no de uno sólo, como se practicaba rutinariamente. Desde el punto de vista terapéutico, la cirugía fue un éxito (las convul-

siones desaparecieron por completo) pero la operación tuvo una consecuencia inesperada—HM era incapaz de formar nuevas memorias. Si bien el paciente era capaz de recordar muchas de sus experiencias previas a la operación, su pasado reciente había desaparecido y era incapaz de recordar nada nuevo. Así, HM no reconocía a las enfermeras que lo atendían a pesar de verlas diariamente. Si mantenía una conversación con alguien, unos instantes después no recordaba el tema ni con quién había hablado. No sabía por qué estaba en el hospital a pesar de escuchar la misma explicación cada día. HM estaba atrapado en el presente.

Esta observación *per se* no era tan novedosa como podría parecer. Korsakoff había descrito un síndrome parecido en los alcohólicos que había estudiado décadas atrás. Lo revolucionario del caso HM fue descubierto unos años más tarde, cuando Brenda Milner estudió sistemáticamente los problemas mnemónicos de HM.

Milner condujo una cantidad extraordinaria de pruebas psicológicas en HM y encontró que, aunque la amnesia del paciente era muy profunda, no era absoluta, sino que HM podía aprender muchas tareas. En una prueba, por ejemplo, HM tenía que trazar el contorno de un dibujo, pero sólo podía ver su mano en un espejo mientras lo hacía. Nuestra tendencia natural al hacer esta tarea es la de mover la mano en la dirección equivocada, pero con unas cuantas sesiones de práctica cualquiera de nosotros es capaz de reducir nuestro número de errores y hacerlo con facilidad. Para sorpresa de Milner, HM era muy bueno en esta tarea, incluso mejor que muchos de nosotros. Pero a pesar de su habilidad y de que lo hacía mejor cada día, Milner tenía que explicarle cada vez en que consistía la tarea pues HM juraba nunca haberla hecho.

Lo que esto quería decir es que hay dos tipos de memoria: «saber qué» y «saber cómo». Saber qué —el tipo de memoria que ahora denominamos «declarativa» o «explícita»— es la memoria que almacena nuestro conocimiento del mundo y nuestra autobiografía. Este tipo de memoria, tal y como nos lo muestra el caso HM, depende de la integridad del hipocampo. Por el contrario, saber cómo —la llamada memoria «de procedimiento» o «implícita»— no depende del hipocampo. Este tipo de memoria almacena nuestros hábitos y nuestras habilidades. Y a diferencia de la memoria explícita, es mucho menos dependiente de nuestra capacidad verbal y de nuestra habilidad de acceder a la información de manera consciente.

Estudios posteriores han validado esta división y han documentado la existencia de subdivisiones de cada uno de los dos tipos de memoria. Igualmente, la necesidad que la memoria declarativa tiene de la integridad del hipocampo ha sido corroborada y extendida a otras regiones del cerebro relacionadas con él. De hecho, ahora sabemos que el síndrome de Korsakoff afecta a una región anatómicamente conectada con el hipocampo —los cuerpos mamilares— por lo que deja de resultar extraño el que la amnesia de pacientes con este síndrome sea parecida a la de HM.

Por su parte, la memoria de procedimiento no tiene un sitio neuroanatómico único. Se trata de un sistema muy difuso que utiliza una red extensa de estructuras cerebrales. Las regiones del cerebro que participan en la formación de este tipo de memorias dependen de la naturaleza de la tarea que estamos aprendiendo a realizar. Por ejemplo, si la tarea requiere de secuencias motrices complejas (como aprender a usar una bicicleta), regiones motoras del cerebro, como el cerebelo y los ganglios basales, serán importantes para la formación de esta memoria.

En resumen, el paciente HM nos ha enseñado que la memoria no es un fenómeno unitario; para el sistema nervioso no es lo mismo memorizar un dato que adquirir un hábito.

Sin embargo, esta no es la única forma en la que podemos dividir a la memoria; existe otra división tan profunda como ésta, la cual también es ilustrada por el caso HM.

### **Memoria de corto y de largo plazo**

Como señalé brevemente, HM podía mantener una conversación simple si se concentraba en ella. El problema venía un poco más tarde, cuando la conversación había terminado y el paciente la olvidaba por completo. Daba la impresión de que HM tenía acceso a la información durante un período muy breve tras el cual el conocimiento desaparecía.

Esta observación es similar a la experiencia cotidiana de memorizar un teléfono mientras hacemos la llamada para después olvidarlo definitivamente. Así, tenemos una memoria de corto plazo o «de trabajo», la cual almacena la información que estamos usando en este momento, mientras forma parte del torrente de nuestro pensamiento. Una vez que abandona nuestros pensamientos inmediatos, la información puede seguir dos caminos: el olvido o pasar a formar parte de otro tipo de memoria —la memoria de largo plazo.

¿En qué partes del cerebro almacenamos estos dos tipos de memoria? La incapacidad del caso HM de almacenar memorias de largo plazo nos sugiere que ésta permanece archivada en el hipocampo. La realidad, sin embargo, es un poco más compleja. Si bien es cierto que esta región del cerebro guarda inicialmente a la memoria de largo plazo, no debemos olvidar que el paciente HM recordaba muchas de sus experiencias previas a la destrucción de su hipocampo. De esta forma, ahora sabemos que la memoria de largo plazo no permanece indefinidamente en dicha estructura cerebral, sino que pasa gradualmente a ser almacenada en otras regiones del sistema nervioso, principalmente en la corteza cerebral.

En cuanto a la memoria de trabajo, experimentos en primates nos han ayudado a determinar qué áreas del cerebro se encargan de procesarla. Además, estos estudios han ilustrado de forma muy elegante la idea de que este tipo de memoria funciona mientras la información forma parte de nuestros pensamientos actuales.

En un experimento prototipo, un mono observa la posición de una cruz en una pantalla. Cuando la cruz desaparece, el mono tiene que recordar durante algunos segundos (o incluso durante varios minutos) la posición dónde la vio y después señalar con el dedo el sitio correcto si quiere recibir un premio —una uva o un poco de zumo. Mientras el mono mantiene en su pensamiento la posición de la cruz, la llamada corteza prefrontal se activa intensamente. Y tan pronto como el mono recibe la orden de señalar dónde estaba la luz y queda libre de recordar esa información, la actividad desaparece. Observaciones hechas en personas han mostrado que ocurre algo similar en el cerebro humano.

Una propiedad inesperada sobre la memoria de corto plazo concierne a la cantidad de información que podemos almacenar en nuestro torrente de pensamiento. Intuitivamente, podríamos pensar que su capacidad es muy vasta, pues nuestra experiencia personal nos dice que somos capaces de memorizar temporalmente, digamos, la lista de la compra sin importar cuántas cosas hemos incluido en ella. La realidad, sin embargo, es muy distinta.

Observaciones en humanos y en otras especies han permitido estudiar a la memoria de trabajo en total aislamiento de la de largo plazo, y han mostrado que su capacidad es sorprendentemente limitada; la memoria de corto plazo sólo puede guardar siete «átomos» de información —siete cifras, siete sílabas, siete nombres, siete posiciones de la cruz en la pantalla. Si tenemos que recordar información más allá de este límite, la memoria de largo

plazo se vuelve indispensable. Una vez más, la ausencia de memoria de largo plazo en HM nos ha ofrecido una de las evidencias más claras de la existencia de este límite; si damos al paciente una lista de palabras o de números para memorizar y le pedimos que nos la repita inmediatamente, nunca recordará más de siete elementos de la lista.

El caso HM ha sido una auténtica piedra de toque para el estudio de la memoria. Irónicamente, HM aún vive, incapaz de reconocerse en un espejo ahora que ha envejecido e incapaz de darse cuenta de lo mucho que su tragedia personal ha representado para nuestra comprensión de los procesos mnemónicos.

### **Consolidación de la memoria**

La transformación de la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo se denomina consolidación. Una enorme cantidad de trabajos se han abocado a entender este proceso, particularmente tratando de establecer sus bases moleculares. ¿Qué pasa en las células del cerebro –las neuronas– cuando una memoria se resiste al olvido?

Para tratar de responder a esta pregunta, comencemos con una anécdota cotidiana. Cuando una persona recibe un golpe contundente a la cabeza, es muy común el que no recuerde nada sobre el impacto ni sobre los minutos previos al mismo. En otras palabras, el golpe interfirió con la consolidación de esos recuerdos. Algo parecido se observa en pacientes con depresión que reciben choques eléctricos como tratamiento; las descargas eléctricas previenen la consolidación de sus memorias recientes.

Esta forma de interferir con la consolidación no se observa exclusivamente en los humanos. Estudios realizados en la primera mitad del siglo XX ya mostraban que choques eléctricos interferían con la consolidación de la memoria en especies como el pez dorado. De hecho, es posible argumentar que algunos de los primeros avances en la comprensión molecular de la memoria fueron obtenidos en peces, como discuto a continuación.

Una de las ideas iniciales sobre la formación de nuevas memorias era la posibilidad de que involucrase cambios en la estructura del sistema nervioso –quizá la formación de nuevos contactos entre células nerviosas, quizá el nacimiento de nuevas neuronas, o quizá la producción de nuevas moléculas que constituirían *per se* una representación bioquímica de la memoria. Sea cual fuese el mecanismo real, estas hipótesis tenían un punto en común: todas invocaban la producción de nuevas moléculas para la remodelación estructural o bioquímica del sistema nervioso. Y las proteínas, al ser uno de los constituyentes básicos de todas las células del organismo, se convirtieron en candidatas inmediatas para tratar de resolver el enigma sobre la consolidación de la memoria.

Así, la primera evidencia de que la producción de proteínas era importante para este proceso surgió de experimentos en los que grupos de peces recibían un choque eléctrico al nadar en cierta área de su pecera. Si los peces eran expuestos a un bloqueador de la síntesis proteínica, eran incapaces de recordar en que área habían recibido la descarga. Por su parte, peces que no recibieron el bloqueador aprendían rápidamente a evitar esa zona de la pecera.

Esta dependencia de la consolidación en la síntesis de proteínas parece ser una propiedad universal de la memoria, pues se ha observado en todas las especies donde se ha investigado –desde nemátodos, moscas y moluscos hasta mamíferos. ¿Pero qué función juegan estas proteínas recién fabricadas? Entre las diferentes opciones que han sido propuestas,

la que más apoyo ha recibido es que la síntesis proteínica es necesaria para la aparición de nuevas sinapsis –el sitio donde dos neuronas hacen contacto para transmitir información. La idea es que la estabilidad de una memoria depende de lo eficiente que sea la comunicación neuronal, y una forma de aumentar la eficiencia de la transmisión nerviosa es mediante la creación de nuevas sinapsis.

Otra idea que ha recibido cierto apoyo es que la consolidación de nuevas memorias requiere de la generación de nuevas neuronas. Estudios principalmente en aves canoras como el canario han mostrado que la habilidad de estos animales de incorporar nuevas sílabas a su canto depende del nacimiento de células nerviosas en regiones especializadas de su cerebro.

Por el contrario, una idea que ha caído en desuso es la posibilidad de que las proteínas *per se* constituyesen la representación molecular de la memoria. En otras palabras, la formación de un recuerdo no conduce a la producción de una molécula que específicamente codifica esa memoria. Esta idea estuvo en boga tras la observación de que ciertos gusanos (planarias) podían adquirir nuevas memorias si simplemente comían extractos de planarias que ya habían adquirido la memoria. Para explicar estas observaciones, los investigadores propusieron que el extracto contenía moléculas que codificaban la memoria, las cuales eran absorbidas por la planaria al alimentarse con ellas. Ahora sabemos que dicha explicación es incorrecta, y los experimentos en planaria han pasado a formar parte del folclore de la investigación sobre los procesos mnemónicos.

### **Reconsolidación de la memoria**

A pesar de haberse consolidado en algún momento, la memoria de largo plazo también puede desaparecer. ¿Qué pasa cuando olvidamos algo que sabíamos muy bien? La respuesta no es del todo clara, pero todo parece indicar que, del mismo modo que la formación de una memoria requiere de nuevas sinapsis o nuevas neuronas, el olvido depende de la pérdida de contactos sinápticos y, en algunos casos, de la muerte neuronal.

Esta conclusión no es particularmente sorprendente. La pregunta más interesante tiene que ver con los factores anteriores a la pérdida de determinada memoria, y que desencadenan la pérdida de sinapsis y de neuronas. En este frente aún queda mucho por descubrir. Sin embargo, una serie de observaciones realizadas a principios de este siglo han puesto de manifiesto una propiedad de la memoria francamente inesperada y que tiene mucho que ver con el olvido.

Como ya hemos visto, inhibir la síntesis de proteínas previene la consolidación de la memoria. Pero si no interferimos con la consolidación, la memoria perdura indefinidamente. Al menos eso es lo que indicaban las observaciones iniciales. Sin embargo, un grupo de investigadores decidieron explorar si una memoria ya consolidada era tan estable como creíamos. En su experimento, ellos entrenaron ratas a asociar una luz con un choque eléctrico. Las ratas aprenden muy rápido que la luz predice la inminencia del choque, y adoptan rápidamente una postura defensiva cada vez que ven la luz.

Los científicos esperaron a que esta memoria estuviese perfectamente consolidada y, al cabo de un par de días, inyectaron un inhibidor de la síntesis proteínica en el cerebro de las ratas al mismo tiempo que encendían la luz para reactivar la memoria. Sorprendentemente, cuando las ratas inyectadas fueron expuestas a la luz al día siguiente, ninguna de

ellas adoptó la postura defensiva; se habían olvidado de la asociación entre la luz y el choque a pesar de que la memoria ya había sido previamente consolidada.

La interpretación de este resultado es que la reactivación de una memoria previamente consolidada la devuelve a un estadio lábil, susceptible de interferencia. En otras palabras, cada vez que recordamos algo tenemos que reconsolidarlo si no queremos olvidarlo.

Estudios subsecuentes han mostrado que existen otras formas de interferir tanto con la consolidación como con la reconsolidación de la memoria, formas que no involucran el uso de inhibidores de la síntesis de proteínas. Por ejemplo, ciertas hormonas como la adrenalina son importantes para la formación de algunos tipos de memoria, y obstruir su acción es suficiente para prevenir su consolidación o reconsolidación.

Igualmente, existen compuestos que interfieren con procesos de señalización intercelular y que también son capaces de prevenir la consolidación de la memoria. Uno de los ejemplos más estudiados es el compuesto conocido como rolipram, el cual tiene propiedades antidepressivas en varias especies e inhibe la destrucción del llamado AMP cíclico –un mensajero celular importante para la formación de la memoria. Como discuto en la parte final de este artículo, la existencia de compuestos como el rolipram o la adrenalina, capaces de interferir con los procesos de consolidación y reconsolidación, ha abierto la puerta a la posibilidad de manipular a la memoria con fines terapéuticos.

### **El futuro**

¿Hacia dónde va el estudio de la memoria? Es curioso que, a pesar del progreso que hemos visto en este campo desde los estudios de Ribot, Korsakoff y Ebbinghaus, la investigación sobre los procesos mnemónicos se encuentre un tanto estancada en la actualidad. Hace casi diez años escribí un libro sobre la memoria en el que discutía desde fenómenos psicológicos hasta procesos moleculares. Si tuviese ahora que escribir la segunda edición de ese libro, me temo que no sería muy diferente a la primera; lo único que tendría que añadir sería una discusión sobre el proceso de reconsolidación, el cual aún no había sido descubierto en aquel entonces. Lamentablemente, no es nada fácil señalar qué es lo que necesita este campo para salir de su estancamiento, por lo que su futuro inmediato es incierto.

Al mismo tiempo, una de las tendencias contemporáneas que está afectando profundamente a toda la investigación en biología y en biomedicina es la presión de traducir hallazgos básicos en aplicaciones clínicas. El estudio de la memoria no ha quedado exento de esta presión, y algunas de las preguntas más interesantes en el campo están siendo contestadas en este frente.

Existen muchas condiciones neurológicas que afectan a la memoria, la más emblemática de las cuales es sin duda la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la mayoría de los científicos interesados en hallar curas para estas enfermedades no se han enfocado en formas de mejorar la memoria, sino en formas de combatir los procesos degenerativos que conducen a la patología. Los avances en este campo son interesantes, pero caen fuera del objetivo de este artículo.

Por su parte, existen otras enfermedades en las que la contribución de la memoria es más sutil pues no es su deterioro, sino su persistencia, lo que se expresa como patología. El ejemplo más en boga es el desorden de estrés post-traumático. Este desorden aparece cuando el paciente es expuesto a eventos traumáticos capaces de causar daño físico o mental tales

como violaciones, accidentes, desastres naturales o combates militares. La memoria de estos eventos normalmente es muy intensa, y los pacientes tienden a evocarla frecuente e involuntariamente, lo cual interfiere con su vida cotidiana. Esta condición puede causar insomnio, problemas emocionales y una serie de trastornos relacionados.

En la actualidad, la única forma de tratar el desorden de estrés post-traumático es el uso de psicoterapia. Pero el descubrimiento de que la reactivación de una memoria la devuelve a un estado lábil en el que su reconsolidación puede impedirse ha estimulado la imaginación de varios investigadores, los cuales están tratando de desarrollar drogas que ayuden a olvidar esas memorias traumáticas. La idea es que, si la memoria indeseable se vuelve vulnerable al recordarla, quizá sea posible ayudar a los pacientes a olvidarla si interferimos con su reconsolidación

Estudios preliminares utilizando rolipram parecen indicar que esta droga, en combinación con psicoterapia, tiene un efecto benéfico en gente con desorden de estrés post-traumático si es administrada mientras el paciente recuerda la experiencia que le desató la condición. Igualmente, existen observaciones preliminares en soldados que han regresado de la guerra de Irak, para quienes se han diseñado simuladores de realidad virtual personalizados con base en sus experiencias militares para reactivar sus memorias de la guerra con la mayor precisión posible. La idea es usar estos simuladores para devolver los recuerdos a su estado lábil e interferir con su reconsolidación. Aún no sabemos cuan exitosas serán estas estrategias para tratar el desorden de estrés post-traumático, pero tendremos la respuesta en un plazo relativamente corto.

La otra cara de esta moneda es el posible uso inadecuado de drogas que borren selectivamente lo que no queremos recordar. Aunque drogas de este tipo seguramente serán cuidadosamente controladas por las autoridades, no podemos ignorar el potencial para su abuso. Como sucede cada vez con más frecuencia en biomedicina, la llegada de un avance tan significativo como éste acarrea cuestiones morales y éticas de las que la sociedad en su conjunto debe responsabilizarse ■

---

### Referencias bibliográficas

LARRY R. SQUIRE, *Memory and Brain*, Nueva York, Oxford University Press, 1987.

YADIN DUDAI, *The Neurobiology of Memory*, Nueva York, Oxford University Press, 1989.

LARRY R. SQUIRE & ERIC R. KANDEL, *Memory. From Mind to Molecules*, Nueva York, W. H. Freeman, 1999.

JUAN CARLOS LÓPEZ, *El telar de la memoria*, Alzira (Valencia), Algar Editorial, 2000.

FEDERICO BERMÚDEZ RATTONI & ROBERTO AGUSTÍN PRADO ALCALÁ, *Memoria*, México D. F., Editorial Trillas, 2001.



# Hurrah, die Butter ist alle!

Goebbels in seiner Hamburger Rede: „Erz hat stets ein Reich stark gemacht  
Butter und Schmalz haben höchstens ein Volk fett gemacht“