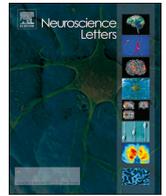


Listas de contenidos disponibles en [ScienceDirect](#)

Cartas de neurociencia

 revista Página de inicio: www.elsevier.com/locate/neulet


Artículo de revisión

Memoria semántica en la amnesia del desarrollo

Rachael L. Elward, Faraneh Vargha-Khadem*



Sección de Neurociencia Cognitiva y Neuropsiquiatría, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, 30 Guilford Street, Londres, WC1N 1EH, Reino Unido

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

 Memoria semántica
 Amnesia del desarrollo
 Atrofia hipocampal
 Hipoxia-isquemia neonatal

ABSTRACTO

Los pacientes con amnesia del desarrollo resultante de la atrofia hipocampal bilateral asociada con la hipoxia-isquemia neonatal suelen mostrar una memoria semántica relativamente conservada y un conocimiento fáctico sobre el mundo natural a pesar de las deficiencias graves de la memoria episódica. Comprender los procesos neurales y mnemotécnicos que permiten que este conocimiento semántico libre de contexto se adquiera a lo largo del desarrollo sin el apoyo del sistema de memoria episódica contextualizada es un desafío serio. Esta revisión describe la presentación clínica de los pacientes con amnesia del desarrollo, contrasta sus características con las informadas para la amnesia hipocampal de inicio en la edad adulta y analiza los efectos de las variables que influyen en el aprendizaje de nueva información semántica.

1. Introducción

Existe un enigma en la literatura sobre el desarrollo neurológico en el que los pacientes con daño hipocampal temprano exhiben una amnesia profunda por los eventos de su vida, pero pueden formar recuerdos semánticos que se generalizan a través de esos mismos eventos. Esto se ilustra con una anécdota del paciente Jon, un caso bien documentado de amnesia del desarrollo (DA [1,2]). Jon sufrió un daño hipocampal bilateral severo como resultado de eventos hipóxico-isquémicos que ocurrieron cuando era un recién nacido. A lo largo de su infancia y vida adulta, ha tenido dificultades para recordar episodios de su pasado. Jon visita con frecuencia nuestro laboratorio en Londres. Para hacerlo, viaja a una estación de tren subterránea cercana, luego toma el ascensor hasta el nivel de la calle y camina el resto del viaje. En una de esas visitas, el ascensor de la estación de metro estaba averiado y Jon tuvo que subir los 171 escalones hasta la superficie (el equivalente a unos 14 pisos). Cuando llegó al laboratorio, no recordaba haber subido las escaleras e informó con seguridad que había tomado el ascensor con normalidad. Jon fue interrogado sobre su recuerdo de este evento; "¿Cómo sabes que tomaste el ascensor hoy?". Jon declaró: "¡Siempre tomo el ascensor!". ¿Por qué Jon está tan seguro de que siempre toma el ascensor, cuando no tiene memoria episódica de hacerlo? Si Jon no recuerda los acontecimientos de su vida a medida que ocurren, ¿cómo aprende lo que suele hacer?

Los modelos teóricos de la memoria humana postulan que el sistema de memoria semántica y el sistema de memoria episódica son disociables (ver Squire y Zola [3] para una visión alternativa), de modo que la memoria de hechos no contextuales (por ejemplo, "siempre tomo el ascensor") está respaldada por un conjunto diferente de regiones del cerebro que la memoria de episodios que están ligados en un

contexto espacio-temporal específico (por ejemplo, "Subí las escaleras hoy porque el ascensor no funcionaba" [4-6]). Como consecuencia de su daño en el hipocampo, Jon tiene un déficit severo en sus habilidades de memoria episódica, pero dada la aparente integridad de su corteza parahipocampal, el supuesto sustrato neuronal para procesar información no contextual, su sistema de memoria semántica está relativamente intacto. En consecuencia, Jon y otros pacientes con esta forma evolutiva de amnesia son capaces de adquirir un repositorio notable de información semántica sobre el mundo, de modo que estén al día con temas de actualidad, noticias importantes y nuevos descubrimientos, etc. tanto más impresionante teniendo en cuenta que su diccionario de conocimiento fáctico del mundo se acumula gradualmente en presencia de daño temprano en el hipocampo, mucho antes de que aparezcan signos evidentes de capacidad de memoria. Cabe destacar que Jon y otros pacientes con DA, [7,8]. De esta manera, los pacientes con DA parecen utilizar su conocimiento del mundo para construir una representación general de los eventos en ausencia de la capacidad de reconstruir los aspectos experienciales específicos de los episodios. La disociación entre la memoria episódica y semántica descrita anteriormente ahora se informa en ambos estudios de grupos grandes de pacientes con DA [9,10] y varios estudios de caso únicos [11-17]. Sin embargo, la pregunta sigue siendo: "¿cómo pueden los pacientes con DA adquirir información semántica en presencia de daño en el hipocampo?" Los relatos teóricos de la formación de la memoria semántica comienzan con el recuerdo de una experiencia única (cuya memoria depende del hipocampo) y estos recuerdos experimentados posteriormente se consolidan y almacenan en la corteza a lo largo del tiempo. [18-20] ver también

* Autor correspondiente.

Dirección de correo electrónico: f.vargha-khadem@ucl.ac.uk (F. Vargha-Khadem).
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.04.040>

 Recibido el 27 de octubre de 2017; Recibido en forma revisada el 7 de abril de 2018; Aceptado el 21 de abril de 2018
 On-line el 30 de abril de 2018

 0304-3940 / © 2018 Los Autores. Publicado por Elsevier BV Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY
 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

tabla 1
Adaptado de Tulving [23]. Principales categorías de aprendizaje y memoria humanos.

Sistema	Otros terminos	Subsistemas	Recuperación
Procesal	No declarativo	Habilidades motoras Habilidades cognitivas Acondicionamiento simple Aprendizaje asociativo simple	Implícito
PRS	Cebado	Descripción estructural Forma visual de la palabra Forma de palabra auditiva	Implícito
Semántico	Genérico Factual Conocimiento	Espacial Relacional	Implícito
Primario	Laboral A corto plazo	Visual Auditivo	Explícito
Episódico	Personal Autobiográfico Memoria de eventos		Explícito

[21,22]. Como resultado de esta transformación, la “esencia” del episodio se conserva y los aspectos fácticos se extrapolan al sistema semántico, con las características únicas de los eventos individuales que se pierden gradualmente con el tiempo. La esencia de los memorandos almacenados en la corteza está disponible para la conciencia y puede recuperarse y “declararse” a voluntad. Esta progresión desde la codificación de la memoria dependiente del hipocampo hasta la recuperación de la memoria almacenada corticalmente implica un papel crucial para el hipocampo en la formación de memorias semánticas. Si esto es así, entonces los jóvenes con daño hipocampal temprano deberían tener dificultades para aprender el lenguaje y deberían estar tan deteriorados en las pruebas de memoria semántica como en las pruebas de memoria episódica, pero este no es el perfil de DA.

Tulving propone un modelo cognitivo compatible con el desarrollo ontogenético de la memoria en humanos. [6,23]. Esto postula que la memoria cognitiva está organizada jerárquicamente en cuatro sistemas (verbigracia, aprendizaje perceptivo, aprendizaje semántico, memoria de trabajo y / o de corto plazo y memoria episódica; ver tabla 1 debajo). Cada sistema contiene un conjunto de subsistemas y un modo de recuperación. Una característica importante de este modelo relevante para el tema del desarrollo de la memoria semántica en DA es que el funcionamiento de cada sistema no depende del funcionamiento de los sistemas superiores. Por el contrario, el funcionamiento de los sistemas emergentes más tardíos depende y se apoya en el funcionamiento de los primeros emergentes.

Tulving [23], describe las relaciones específicas del proceso entre estos categorías a través del modelo SPI (verbigracia, Modelo en serie, paralelo, independiente). Según esto, la información se codifica en el sistema de memoria cognitiva en un orden en serie (verbigracia, en el tiempo), almacenados en múltiples sistemas y subsistemas en paralelo (por ejemplo, durante el aprendizaje perceptivo, se almacenan múltiples copias de la misma percepción original en diferentes modalidades sensoriales), y recuperadas independientemente de diferentes repositorios dependiendo de las necesidades de la situación (por ejemplo, la imagen de un plato de espaguetis podría evocar la copia gustativa almacenada de la comida).

El despliegue ontogenético de las habilidades cognitivas del modelo SPI se mapea fácilmente en el modelo basado en la neurociencia de organización jerárquica de la memoria cognitiva propuesto por Mishkin et al. [5]. Aquí, el hipocampo es el centro y el receptor de proyecciones recíprocas de las corrientes de procesamiento sensorial.[24]. Sentado en la cúspide de la jerarquía, el hipocampo une las características temporales y espaciales de los memorandos en preparación para el almacenamiento. Un sistema de lóbulo temporal medial jerárquicamente organizado con el hipocampo en el ápice permitesoltero disociaciones en la memoria cognitiva tales que una lesión que afecta al hipocampo compromete la memoria episódica contextualizada de forma selectiva, pero evita la codificación, el almacenamiento y la recuperación independientes de la memoria fáctica descontextualizada, como en los pacientes con DA. Figura 1 a continuación se ilustran los sustratos neuronales del modelo jerárquico junto con el del modelo unitario, para las corrientes de procesamiento dorsal y ventral del sistema visual. En teoría, el modelo es aplicable a todas las modalidades sensoriales.

2.Desarrollo de la memoria en presencia de daño hipocampal.

La mayoría de los pacientes con DA sufrieron lesiones hipocampales bilaterales durante el período neonatal como consecuencia de episodios hipoxicisquémicos. A pesar de la gravedad de estos episodios, no sufrieron ningún daño neurológico.[25]. Una vez que se recuperaron de las circunstancias catastróficas de sus eventos hipóxicos, se desarrollaron normalmente logrando sus hitos para caminar, habla y lenguaje, conocimiento de vocabulario y habilidades educativas tempranas a los estándares apropiados para su edad. Reconocieron personas y objetos familiares y pudieron aprender sus rutinas diarias. Sin embargo, a medida que crecían, estos niños acudían a atención médica porque no podían recordar las instrucciones, perdían sus pertenencias de forma rutinaria, no entregaban mensajes, se perdían en un nuevo entorno, olvidaban eventos importantes (por ejemplo, fiestas de cumpleaños, vacaciones familiares, viajes especiales). , etc.) y no recordaba los temas tratados en clase.

Visto dentro de un marco de desarrollo, las fortalezas y debilidades que surgen con el aumento de la edad en pacientes con DA sugieren fuertemente que la normal La trayectoria para la adquisición de una amplia gama de funciones cognitivas, como el conocimiento de vocabulario, lenguaje conceptual, gramática, lectura, escritura, habilidades numéricas, no depende de la integridad del hipocampo. Además, en la medida en que estas capacidades cognitivas, y presumiblemente las redes neuronales que las apoyan, continúan progresando durante la infancia y la adolescencia, parece que su mantenimiento tampoco está mediado por el hipocampo.

En un estudio que informa sobre la serie más grande hasta la fecha de pacientes con DA (N = 18; [9], las evaluaciones neuropsicológicas revelaron una sorprendente disociación entre inteligencia y memoria. Mientras que el cociente intelectual medio del grupo arrojó la puntuación estandarizada de 95 (rango normal en comparación con los dos controles emparejados y la media de la población estándar; $x = 100$; $de, 15$), el cociente medio de memoria fue 61 (rango excepcionalmente bajo) en comparación con la media estandarizada de los grupos de control emparejados de 108. De manera similar, las puntuaciones estandarizadas de memoria de trabajo, alfabetización y aritmética estaban todas en el rango normal y no eran significativamente diferentes de las medias de los controles emparejados. Más impresionantes, sin embargo, fueron los puntajes obtenidos en dos medidas de memoria semántica, la primera evaluación del conocimiento del vocabulario probado a través de la comparación de palabras e imágenes (British Picture Vocabulary Test), y la segunda evaluación de asociaciones semánticas palabra-imagen (prueba de pirámides y palmeras). En ambas pruebas, el grupo de DA logró puntuaciones muy altas (ver Figura 2A). En contraste con un desempeño de tan alto nivel en las pruebas de conocimiento semántico, el grupo de DA se vio gravemente afectado en una prueba de memoria episódica (Prueba de memoria conductual de Rivermead) que evalúa la memoria para eventos cotidianos, como recordar un nombre, la ubicación de una pertenencia, una historia, una ruta simple por la habitación y la entrega de un mensaje, etc. (Figura 2B). Figura 2C

- Izquierda, muestra una instantánea de la integridad de las áreas corticales fuera de la hipocampo atrofiado en un paciente con DA, mientras que Figura 2C - Derecha ilustra la gravedad de la reducción del volumen del hipocampo en el grupo DA en relación con los controles (rango = 28-62% por debajo de lo normal), una reducción que es paralela a la gravedad del deterioro de la memoria episódica.

Los perfiles neuropsicológicos y de neuroimagen, junto con el historial médico de la lesión hipóxico-isquémica temprana, son rasgos característicos no solo de este gran grupo de pacientes con DA, sino también de estudios de casos únicos informados hasta la fecha (p. Ej. [2,12,15-17]. En general, estos hallazgos indican que la memoria semántica puede desarrollarse normalmente a lo largo de la infancia y la adolescencia en presencia de un daño temprano y relativamente selectivo del hipocampo.

3. Comparación con el daño del hipocampo adquirido en adultos que resulta en amnesia

Una disociación aparentemente comparable, al menos en patrón, si no en grado, entre la memoria semántica y la memoria episódica ha sido

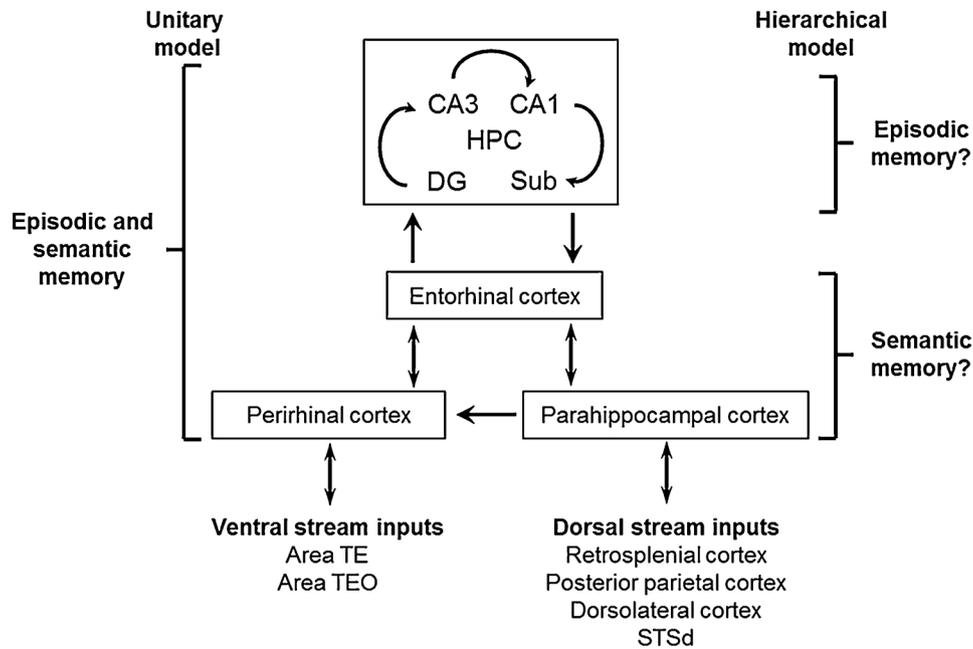


Figura 1. Diagrama esquemático de las conexiones de la red del hipocampo temporal medial modificado de Mishkin et al. 1997[5]. Las áreas enumeradas bajo las corrientes ventral y dorsal son las que proporcionan las entradas más fuertes a las cortezas peririnal y parahipocámpica, respectivamente.

demostrado en daño hipocámpal adquirido en adultos que resulta en amnesia. Uno de estos casos, el paciente PS, fue descrito por Verfaellie et al.[26]. Como Jon, la paciente PS tiene una lesión selectiva del hipocampo causada por anoxia, pero el evento anóxico de PS ocurrió a la edad de 40 años, mucho después de que se hubieran desarrollado sus sistemas de memoria episódica y semántica (mientras que el evento anóxico de Jon había ocurrido en el período perinatal antes de se había desarrollado el sistema de memoria). Cuando se le administró una serie de pruebas neuropsicológicas, el paciente PS mostró un rendimiento de nivel mínimo en las pruebas que evaluaban la memoria episódica, pero un rendimiento relativamente normal en las pruebas de

conocimiento semántico y vocabulario. A primera vista, parecía que la misma disociación semántica / episódica documentada en pacientes con DA también podría surgir después de la amnesia hipocámpal de inicio en la edad adulta. Sin embargo, en este caso, la memoria semántica se evaluó primero mediante la recuperación del conocimiento almacenado que se remonta a décadas antes de que ocurriera el daño del hipocampo. Esto sugiere que la lesión del hipocampo no interfirió con las representaciones semánticas almacenadas que se habían acumulado a lo largo de los años. Sin embargo, cuando se evaluó nueva información semántica que no había existido previamente (por ejemplo, nuevas palabras que

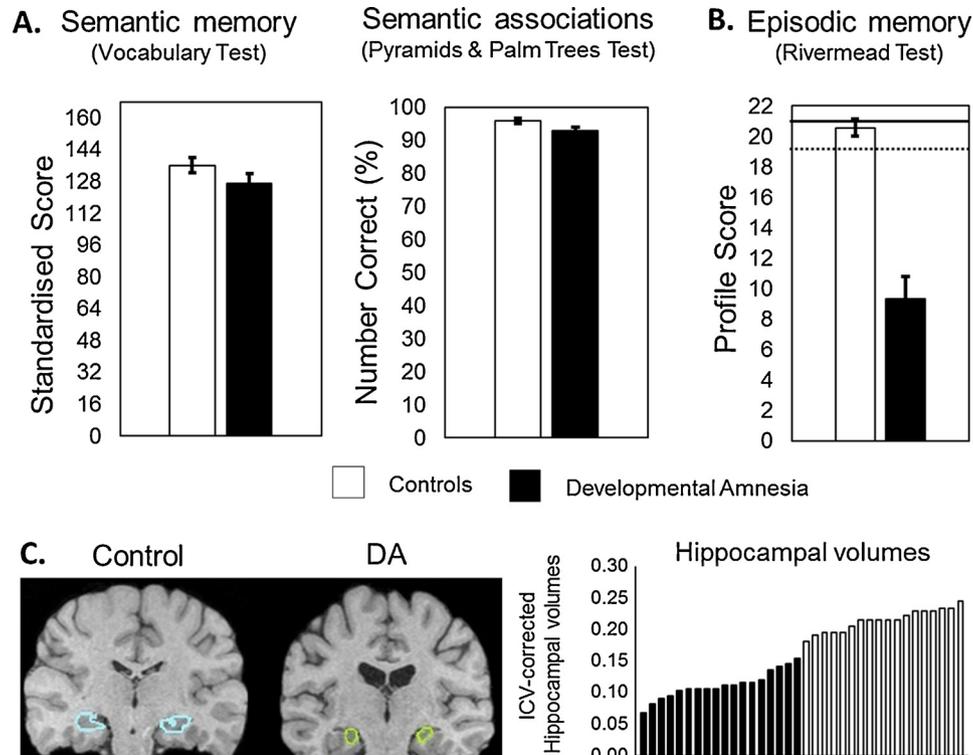


Figura 2. A. Puntuaciones de memoria semántica para pacientes con DA y controles. B. Puntuaciones de memoria episódica para DA y controles. C. Volúmenes hipocámpales para pacientes con DA y controles.

entró en el léxico en los años transcurridos desde la lesión del hipocampo, o el conocimiento de personas famosas que habían ganado popularidad desde el evento anónimo, el desempeño de PS se vio afectado en relación con los controles [27]; ver también [26]. Estos hallazgos indican que, a diferencia de los informes en pacientes con DA, la adquisición y / o recuperación denuedo La memoria semántica posterior a la lesión se ve comprometida después de un daño hipocampal selectivo de inicio en la edad adulta.

A pesar de la advertencia de que las medidas de la memoria episódica y la memoria semántica no se equiparan y, por lo tanto, no son comparables cuantitativamente, una posible explicación de la diferencia es que los pacientes con amnesia hipocampal de inicio en la edad adulta continúan dependiendo, sin éxito y a menudo de manera frustrante, de su hipocampo dañado. red cortical para el procesamiento y la recuperación mnemotécnica. Por el contrario, los pacientes con DA, que como recién nacidos o niños pequeños tienen la máxima plasticidad y capacidad de reorganización, desarrollan su sistema de memoria de una manera que optimiza su aprendizaje semántico incluso en presencia de daño hipocampal severo. [28]. Dado que en pacientes con DA todo el vocabulario y conocimiento del mundo se adquiere en los años después la lesión del hipocampo, y que estos pacientes tienen al menos bancos de conocimiento apropiados para su edad (si no por encima de su nivel de edad), se debe concluir que el hipocampo no juega un papel crucial en la construcción de la memoria semántica cuando ocurre la lesión muy temprano en la vida. Esto implica que la edad a la que se produce la lesión del hipocampo puede ser un determinante importante del patrón y el alcance de la capacidad rescatada para el desarrollo de la memoria semántica. Como resultado, la distinción semántica / episódica puede ser más compleja en la amnesia hipocampal de inicio en la edad adulta que en la DA. Sin embargo, esta literatura puede ser difícil de interpretar, ya que pocos pacientes sufren daño selectivo del hipocampo en la edad adulta sin también sufrir daño en las estructuras temporales mediales circundantes. Es más, Los pacientes amnésicos adultos no se han comparado directamente con los pacientes con DA utilizando los mismos paradigmas (y controlando la extensión de la patología). Sin embargo, según los datos disponibles, hay indicios de que los pacientes que adquieren daño del hipocampo en el período neonatal o en la infancia son más capaces de rescatar la memoria semántica, pero no la memoria episódica, en comparación con aquellos que adquieren la lesión del hipocampo inductora de amnesia durante la edad adulta.

4. Hechos autobiográficos

Comenzamos esta revisión con una anécdota sobre el paciente Jon que demostró que es capaz de describir hechos sobre su vida de una manera que se asemeja a la memoria semántica de sus experiencias personales, pero no es capaz de describir los eventos que subyacen a estos hechos. Para comprender mejor este fenómeno, los investigadores han investigado estos "hechos autobiográficos" en pacientes con amnesia. [14,29–31]. Maguire y col. [29] realizó un estudio de resonancia magnética funcional con Jon para examinar diferentes tipos de memoria episódica y fáctica (verbigracia, autobiográficos y vividos personalmente, hechos autobiográficos, eventos públicos, conocimiento general) que podrían estar respaldados por diferentes patrones de activaciones cerebrales. A través de cuestionarios y entrevistas con Jon y su familia, se obtuvo información sobre eventos en la vida de Jon. Para un número muy limitado de eventos autobiográficos, Jon pudo reportar un genuino recuerdo episódico, pero para muchos otros Jon "sabía" (como un hecho) que el evento había ocurrido, pero no pudo "recordar" el episodio personalmente. -Evento experimentado.

Dentro del escáner de resonancia magnética, Jon recordó estos eventos autobiográficos y se comparó la actividad entre los dos tipos de experiencia de memoria que se determinaron en la entrevista (memoria episódica versus memoria de hechos). Jon mostró una mayor activación en el hipocampo por los eventos autobiográficos que recordaba que por los que simplemente conocía. Es difícil hacer la misma comparación en los controles porque los detalles sobre eventos que se han experimentado personalmente se recuerdan fácilmente, en lugar de "saber" que han ocurrido. A pesar de las advertencias de que Jon activa una red cortical y medial bilateral en lugar de lateralizada a la izquierda, y sus memorandos autobiográficos se componen de algunos episodios que se recuerdan y otros que son

conocidos, los datos sugieren, no obstante, que Jon es capaz de recuperar recuerdos semánticos de los acontecimientos de su vida que no dependen del mismo nivel de apoyo del hipocampo que los episodios recogidos.

En un caso similar, Picard et al. [14] informó una niña de 18 años llamada Valentine que desarrolló amnesia en la infancia después de un período de anoxia al nacer. Un examen neurológico a los 13 años reveló que Valentine tenía inteligencia, lenguaje, semántica y memoria de trabajo normales, pero tenía grandes dificultades con la memoria episódica, presumiblemente debido a su atrofia hipocampal bilateral. Se le pidió a Valentine que produjera varios recuerdos autobiográficos semánticos (por ejemplo, los nombres de los profesores) y recuerdos autobiográficos episódicos (por ejemplo, sucesos vividos personalmente). De acuerdo con el patrón de datos evidenciado en el paciente Jon, Valentine recordó menos recuerdos autobiográficos episódicos que un grupo de controles de la misma edad, pero su memoria autobiográfica semántica no se vio afectada. Notablemente, La puntuación de la memoria semántica autobiográfica de Valentine fue significativamente mejor que los controles para los recuerdos más recientes. Claramente, la capacidad de Valentine para aprender hechos semánticos sobre su vida no se vio notablemente afectada. Además, según se informa, Valentine no tardó muchos años en consolidar estos recuerdos semánticos en el sistema de memoria cortical "putativo"; más bien, estos recuerdos parecen haberse formado fácilmente a pesar de su amnesia hipocampal. Este caso refuta la idea de que los recuerdos semánticos dependen del apoyo del hipocampo durante años (o décadas) antes de su consolidación en la corteza. Según se informa, Valentine no tardó muchos años en consolidar estos recuerdos semánticos en el sistema de memoria cortical "putativo"; más bien, estos recuerdos parecen haberse formado fácilmente a pesar de su amnesia hipocampal. Este caso refuta la idea de que los recuerdos semánticos dependen del apoyo del hipocampo durante años (o décadas) antes de su consolidación en la corteza. Según se informa, Valentine no tardó muchos años en consolidar estos recuerdos semánticos en el sistema de memoria cortical "putativo"; más bien, estos recuerdos parecen haberse formado fácilmente a pesar de su amnesia hipocampal. Este caso refuta la idea de que los recuerdos semánticos dependen del apoyo del hipocampo durante años (o décadas) antes de su consolidación en la corteza.

Sin embargo, la recuperación de hechos autobiográficos puede verse comprometida cuando estos hechos se asocian con un contexto espacio-temporal específico. Grilli y Verfaellie [31], distinguió entre hechos autobiográficos que se clasifican como "experiencia cercana" (por ejemplo, estuve en Nueva York en septiembre) frente a los que son "experiencia lejana" (por ejemplo, tengo un hijo). Grilli y Verfaellie [31] pidió a los pacientes adultos con lesiones MTL que hicieran declaraciones "Yo soy" y luego les pidió que explicaran cada una de esas declaraciones. Los pacientes con lesiones MTL produjeron menos hechos autobiográficos de experiencia cercana que los controles, pero no menos hechos autobiográficos de experiencia lejana. Estos resultados plantean la posibilidad de que la memoria de hechos sobre las experiencias de la vida de uno no sea sustancialmente diferente de la memoria de información semántica sobre el mundo en general. En la medida en que los hechos personalmente relevantes estén vinculados a recuerdos episódicos específicos, la recuperación de esos memorandos dependerá del sistema hipocampal, pero los hechos personales que no están asociados con una experiencia única pueden formarse y recuperarse independientemente del sistema episódico y, por implicación, independiente del apoyo del hipocampo. Esta interpretación está respaldada por un meta-análisis de Martinelli et al. [32] que mostró que la información autobiográfica episódica se asoció con la activación en el hipocampo, pero que la información autobiográfica semántica no. En cambio, la información autobiográfica semántica se asoció con una red de áreas corticales que incluía la corteza parahipocampal.

5. Aprendizaje semántico en la amnesia del desarrollo

Habiendo comprobado que los pacientes con DA tienen una capacidad impresionante para adquirir conocimiento semántico, no queda claro cómo se adquiere esta información. Hasta donde sabemos, solo un puñado de estudios prospectivos ha investigado la adquisición de nueva información semántica en condiciones de laboratorio donde las variables que afectan los procesos de codificación, almacenamiento y recuperación podrían manipularse sistemáticamente. [2,8,13,33] junto con algunas investigaciones inéditas actualmente en progreso en nuestro laboratorio que abarcan un período de una década y media.

Una advertencia importante para esta investigación es que los participantes de control tienen acceso a dos sistemas cuando adquieren nueva información: el sistema semántico y el sistema episódico. Los controles sanos pueden volver a experimentar un episodio de aprendizaje previo en el que se obtuvo información semántica (por ejemplo, pueden recordar una vez que diseccionaron una rana en la escuela o recordar haber visto un documental interesante). Por el contrario, los pacientes con daño hipocampal no pueden recordar su aprendizaje.

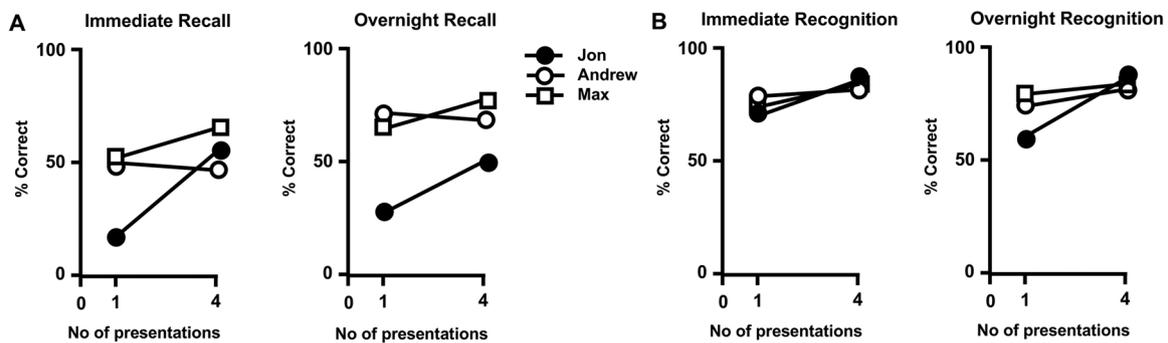


Fig. 3. Puntuaciones de recuerdo (A) y reconocimiento (B) de The Newsreel Task modificadas de Baddeley, Vargha-Khadem y Mishkin [2].

episodios, pero tienen un sistema semántico que contiene conocimiento descontextualizado sobre el mundo en el que se puede asimilar información semántica novedosa. Como consecuencia, no se puede esperar que los pacientes con DA puedan recordar la información recién adquirida con tanta facilidad como los controles sanos, que muy probablemente utilizan el apoyo adicional de la memoria episódica para recordar hechos adquiridos recientemente.

5.1. Aprendizaje semántico a través de la visualización de clips de películas.

Durante el transcurso de las entrevistas con Jon y su familia, se descubrió que gran parte del conocimiento mundial adquirido de Jon se basaba en la exposición regular a programas de noticias de televisión y periódicos. El primer estudio, realizado por Baddeley y colegas [2], utilizó este medio para simular la forma en que Jon podría adquirir información sobre eventos mundiales a partir de informes de noticias. A Jon (y a sus dos controles de edad y coeficiente intelectual) se les presentó imágenes de eventos de Newsreel, cuyo contenido era anterior a varias décadas del nacimiento de los participantes (por ejemplo, el desastre de Hindenburg; la coronación del rey Jorge VI). En este estudio, se manipularon las variables de retraso (retraso inmediato versus retraso de 24 h después de dormir durante la noche), número de presentaciones (1 versus 4 repeticiones) y proceso de recuperación (reconocimiento versus recuerdo). Fig. 3A ilustra la actuación de Jon y sus controles utilizando la recuperación con indicaciones para recuperar la información codificada y almacenada. Esto muestra que después de una exposición, el recuerdo inmediato de Jon de la información relevante fue mucho menor en comparación con el de sus controles. Sin embargo, para el metraje que se presentó 4 veces, la recuperación inmediata de Jon mejoró sustancialmente y alcanzó el mismo nivel de sus controles. Después de 24 h, la recuperación retardada de Jon del metraje presentado solo una vez se redujo en gran medida, casi al nivel visto después de la recuperación inmediata, pero esto mejoró sustancialmente cuando el metraje se repitió 4 veces, aunque la mejora no coincidió con la de sus controles. Estos resultados sugieren que, si bien Jon aprendió el contenido de los videos a un ritmo más lento que sus controles,

Sin embargo, cuando se evaluaron imágenes de noticias comparables mediante el reconocimiento (los participantes tenían que seleccionar los detalles semánticos correctos de una lista de alternativas), el desempeño de Jon se parecía mucho al de los controles (Fig. 3B). Aquí, los datos muestran que después de 1 y 4 exposiciones, Jon codificó y recuperó el contenido semántico de los dos videos al mismo estándar que sus controles en la condición inmediata. Después de dormir toda la noche, el rendimiento de Jon se redujo solo ligeramente para el metraje que se mostró una vez, pero no para el que se presentó 4 veces.

De este conjunto de datos surgen al menos dos conclusiones importantes. Primero, la recuperación de Jon a través del reconocimiento es de alto nivel y comparable a la de los controles. Por lo tanto, es posible que algunos aspectos del nuevo aprendizaje semántico en DA puedan atribuirse a la integridad del proceso de reconocimiento, lo que puede ayudar a la adquisición y consolidación del conocimiento del mundo descontextualizado a través del sentido implícito de familiaridad, incluso en circunstancias donde la información no está disponible para recordar. La disociación entre reconocimiento y recuerdo se ha confirmado como una característica importante de la DA, y se ha demostrado que prevalece en una

estudio grupal que compara directamente los dos procesos en 12 pacientes con DA y sus controles emparejados [40]. Además, se ha demostrado que el recuerdo, pero no el reconocimiento, se correlaciona con el grado de atrofia del hipocampo. [34].

La segunda conclusión es que la exposición repetida a nueva información semántica mejora la memoria, lo que sugiere que si bien la repetición puede ser importante para la consolidación, la recolección episódica de esa información puede no ser crítica para que se produzca la consolidación. Fundamentalmente, los datos sugieren que el hipocampo es importante para la rápida adquisición de nueva información que posteriormente está disponible para recordar; sin embargo, con la exposición repetida, puede surgir una representación semántica incluso en ausencia de apoyo del hipocampo.

5.2. Aprender nueva información a través de la recordación repetida de texto.

El segundo estudio prospectivo se inició debido a la preocupación de que, a pesar de sus altos niveles de capacidad intelectual, los pacientes con DA tienen dificultades para aprender nueva información objetiva dentro del aula. Suponiendo que un número suficiente de repeticiones en condiciones controladas podría mejorar la memoria, el estudio involucró 5 fases de aprendizaje separadas por uno o más años entre cada fase. Solo se describirá la primera fase de aprendizaje del estudio. [35].

Aquí, los objetivos eran (a) realizar un seguimiento del aprendizaje de prueba a prueba después de 6 repeticiones y probar con recordatorio con claves, (2) determinar los efectos del retraso corto (30 min) versus el retraso largo (una semana) en el recuerdo; y (3) documentar el estado del material aprendido después de un retraso prolongado basado en la recuperación con claves versus el reconocimiento con claves. Se prepararon cuatro textos escritos con 35 fragmentos de información de igual longitud, complejidad y número de ítems, emparejando la longitud de las palabras y el nivel de lectura. Se presentaron seis ensayos de aprendizaje en los que los párrafos escritos fueron acompañados de grabaciones de audio del texto. Después de un retraso de 3 minutos durante el cual se bloqueó la memoria de trabajo al entablar una conversación, se solicitó el recuerdo con claves que requería respuestas escritas a las preguntas. También se obtuvo el recuerdo con señales después de un breve retraso de 30 minutos, y luego después de un largo retraso de una semana. Se evaluaron tres pacientes varones con DA, incluido Jon, junto con seis controles de edad, sexo y coeficiente intelectual. Tres controles completaron solo dos intentos de aprendizaje, mientras que otros tres aprendieron el texto con el criterio de 80% de precisión.

Resultados mostrados en Figura 4, reveló que los pacientes con DA aprendieron aproximadamente el 35% de la información relevante para el tercer ensayo de aprendizaje; a partir de entonces, su rendimiento se estabilizó hasta la sexta prueba de aprendizaje. Curiosamente, el recuerdo con claves de los pacientes se mantuvo al mismo nivel que el último ensayo de aprendizaje después de un retraso tanto corto como prolongado, sin indicios de olvido con el tiempo. Cada uno de los grupos de control obtuvo una puntuación aproximadamente un 10% más baja en el recuerdo retrasado en relación con su nivel más alto de aprendizaje, con un mínimo de olvido indicado después del breve retraso. La precisión del reconocimiento de los pacientes con DA fue superior al 80% y no fue significativamente diferente de la de los controles. Una vez más, estos datos confirman que si bien la tasa de aprendizaje de información semántica en pacientes con DA es mucho más baja de lo normal, sí codifican y consolidan simultáneamente un pequeño porcentaje de los datos relevantes.

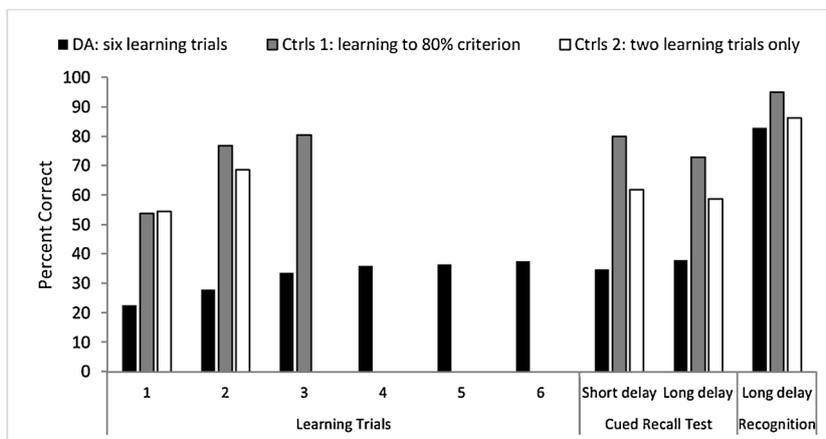


Figura 4. Tasa de aprendizaje de nueva información semántica a partir del texto y posterior recuerdo con claves y rendimiento de la memoria de reconocimiento en pacientes con DA y dos grupos de control [35].

información y recuperarla a través de cued-rellamada después de un largo retraso. Sin embargo, es importante destacar que la información almacenada es accesible a través del reconocimiento con alta fidelidad y no muestra signos de olvido. Estos resultados coinciden en general con los informados por Guillery-Girard y sus colegas.[13] en dos niños con amnesia del desarrollo. Sin embargo, sigue existiendo el desafío de cómo la información almacenada que es accesible a través del reconocimiento puede encontrar expresión a través del recuerdo autoiniciado.

5.3. Aprender nueva información a través de repetidos ensayos de reconocimiento.

El primer paso para abordar este desafío es mediante la utilización de la impresionante capacidad de reconocimiento de los pacientes con DA. Razonamos que el nuevo aprendizaje en la amnesia del desarrollo puede mejorarse mediante pruebas de reconocimiento repetidas, en lugar de pruebas de recuerdo con claves. Utilizando los mismos textos descritos para el experimento por Limond et al.[35], ver 5.2, y Figura 4), diseñamos cuatro videos con contenido pictórico para acompañar los textos. Estos videos se presentaron en seis ensayos de aprendizaje a cuatro pacientes con DA y un grupo de seis controles [37]. Cada visualización del video fue seguida inmediatamente por una prueba de reconocimiento que contenía veinte preguntas sobre el contenido y 4 opciones alternativas para cada pregunta (p. Ej., ¿Qué grupo de personas pensaba que el muérdago era sagrado? (I) Los antiguos druidas; (ii) Sacerdotes medievales ; (iii) los primeros marineros; (iv) los agricultores Tudor). Los datos mostraron que los pacientes se desempeñaron cerca del nivel de los controles sanos en las pruebas de reconocimiento de opción múltiple de los ensayos de aprendizaje. Es de destacar que ninguno de los grupos alcanzó el 100% de precisión (Figura 5).

La memoria para el contenido de dos videos se probó posteriormente después de un retraso de la noche a la mañana (retraso corto) mientras que para los otros dos se probó

después de un retraso de varios días hasta una semana (retraso largo). Posteriormente se llevaron a cabo tres tipos de pruebas de memoria: memoria libre, en la que se pidió a los participantes que reportaran cualquier información de los videos; recuerdo con pistas, en el que a los participantes se les hicieron las mismas 20 preguntas de las pruebas de aprendizaje, pero sin respuestas de opción múltiple; y una prueba de reconocimiento idéntica a la utilizada durante las pruebas de aprendizaje (es decir, 4 respuestas alternativas de opción múltiple). Como en el experimento de Limond et al.[35], los pacientes con DA lucharon para recordar libremente la información de los videos y se enojaron cuando no pudieron recordar el contenido. Sin embargo, mostraron un desempeño notablemente bueno durante el recuerdo con claves (verFigura 5). Utilizando este paradigma de aprendizaje basado en el reconocimiento, los pacientes recordaron el 85% de la información semántica que se había presentado en los videos, en comparación con solo el 35% en la versión anterior del experimento que utilizó ensayos de aprendizaje de memoria. Estos datos sugieren que las pruebas repetidas que utilizan el reconocimiento de opción múltiple pueden respaldar la formación a largo plazo de una nueva memoria semántica a pesar de que los memorandos recién adquiridos no están disponibles para recordarlos libremente.

Otro hallazgo interesante en este estudio es que las puntuaciones de memoria libre de los controles sanos cayeron del 75% después de un breve retraso al 50% después de un largo retraso. Por el contrario, el grupo de pacientes no mostró evidencia de olvido durante los mismos períodos de retraso. Esto sugiere que, aunque los pacientes con DA son capaces de recordar solo una pequeña cantidad de la información recién adquirida, conservan los recuerdos semánticos que están lo suficientemente bien formados como para acceder a través del recuerdo libre, siendo estos relativamente resistentes al olvido con el tiempo.

En otro estudio prospectivo de aprendizaje semántico en la amnesia del desarrollo, Gardiner et al. [8] investigó la adquisición de memoria semántica en Jon y un grupo de controles durante un período de doce semanas. Al comienzo del estudio, el estándar de conocimiento general de Jon era

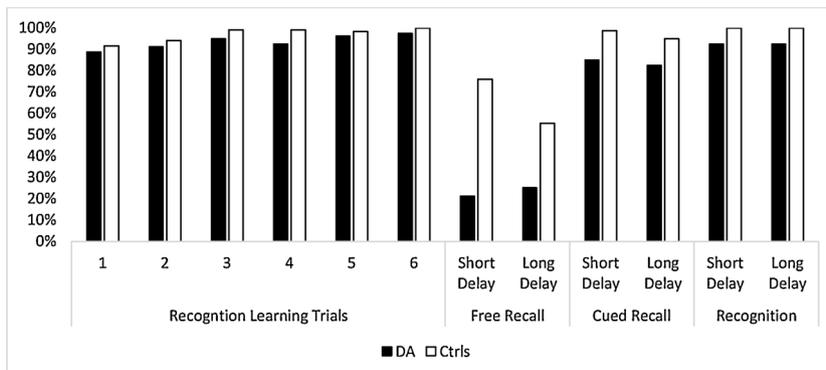


Figura 5. Tasa de aprendizaje de nueva información semántica a partir de videos y posterior recuperación con pistas y rendimiento de la memoria de reconocimiento en pacientes con DA y controles, [37].

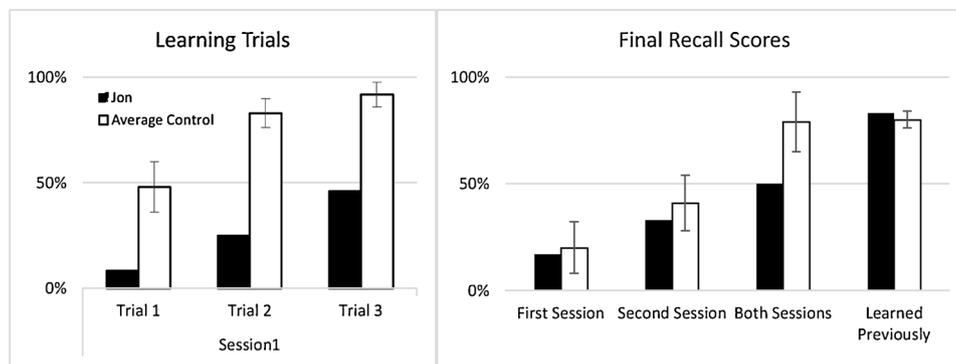


Figura 6. A. Tasa de aprendizaje de hechos en el paciente Jon y controles (datos de B. Puntuaciones de memoria final para hechos aprendidos en las sesiones de aprendizaje anteriores y conocimiento de hechos aprendidos antes del estudio [8].

en comparación con el de 8 estudiantes universitarios de pregrado y Jon se desempeñó ligeramente mejor que el grupo de control con educación universitaria. Esto enfatiza el hecho de que Jon, al igual que otros pacientes con DA, ha adquirido un conocimiento del mundo con estándares similares a los de los participantes de control bien educados a pesar de tener dificultades con la educación formal. Gardiner et al. [8], luego les enseñó a los participantes hechos adicionales que no sabían antes del inicio del experimento. Este nuevo aprendizaje se llevó a cabo en dos sesiones que abarcaron un período de 12 semanas. Como en el estudio anterior [35], la tasa de aprendizaje de Jon difiere notablemente de la de los controles (ver Figura 6A). Mientras que los participantes de control requirieron solo tres ensayos de aprendizaje para recordar de manera confiable la información relevante, Jon recordó solo la mitad de los hechos nuevos que se le habían presentado durante seis ensayos de aprendizaje (el número máximo de presentaciones permitidas por el diseño). Además, Jon mostró un "olvido entre ensayos" en el que respondería correctamente en un ensayo de aprendizaje, pero respondería incorrectamente en el ensayo de aprendizaje posterior. Por lo tanto, en el transcurso de una sola sesión de aprendizaje, Jon no formó rápidamente recuerdos semánticos de la misma manera que los controles sanos. Una vez más, estos datos apoyan la noción de que el hipocampo es importante para recordar nueva información que se adquiere rápidamente, y cuando este sistema se ve comprometido, la adquisición de nuevos hechos semánticos se vuelve más lenta y menos confiable.

Doce semanas después de la primera sesión de aprendizaje, todos los participantes regresaron para una prueba de memoria final. El recuerdo de los hechos de Jon fue notablemente similar al de los controles. Podía recordar el 17% de los elementos que se habían presentado en la primera sesión de aprendizaje (en comparación con el recuerdo de los controles del 20%, $dt = 12$) y el 33% de los hechos aprendidos en la segunda sesión de aprendizaje (en comparación con el recuerdo de los controles de 41%, $dt = 13$; Figura 5 B). Usando una muestra única de Crawford-prueba, ninguno de los puntajes de recuerdo de Jon son significativamente diferentes de los de los controles (t máximo = 0.29). Por lo tanto, aunque la tasa de aprendizaje de Jon fue notablemente más lenta que la de los controles sobre las pruebas de aprendizaje, después de un período de retraso que abarcó varias semanas, la memoria final de Jon para los hechos recién aprendidos estuvo cerca del mismo nivel que los controles. Sin embargo, es importante señalar que las puntuaciones de memoria de Jon no mejoraron durante el período de demora, de modo que alcanzó el nivel de los controles. Más bien, las puntuaciones de recuerdo de los controles disminuyeron rápidamente durante el período de retraso y cayeron a niveles similares a los de Jon. Juntos, los datos presentados en Higos. 4-6, sugieren que a pesar de una baja tasa de adquisición de hechos novedosos, los pacientes con DA muestran pocas señales de olvidar información recién aprendida con el tiempo, en contraste con los controles que parecen perder algunos de los memorandos novedosos.

Entonces surge la pregunta de por qué los controles saludables olvidan tanta información semántica recién adquirida durante el período de retraso. Esto puede deberse a la advertencia descrita al principio de esta sección, es decir, los controles tienen acceso a la memoria episódica para respaldar el recuerdo de hechos semánticos adquiridos recientemente. Sin embargo, se cree que los recuerdos del hipocampo son vulnerables al olvido con el tiempo, mientras que los recuerdos semánticos, por el contrario, son relativamente resistentes al olvido con el tiempo y son más vulnerables a la interferencia. [36]. Durante las pruebas de aprendizaje de

el Gardiner et al. [8] En el estudio, por lo tanto, los controles pueden haber tenido puntuaciones de memoria semántica infladas porque fueron capaces de usar la memoria episódica para apoyar su aprendizaje de información semántica nueva. Sin embargo, con el paso del tiempo, estos recuerdos episódicos decayeron de tal manera que el desempeño de los controles se asemejó al de Jon: porque ninguno de los grupos tuvo acceso a los detalles episódicos de las sesiones de aprendizaje para respaldar su recuerdo semántico.

Otra pregunta abierta es si la memoria semántica consolidada final en DA es de la misma calidad que la que se adquiere con el apoyo total del sistema hipocampal durante el aprendizaje. Hay pocos puntos de datos que puedan informar esta pregunta. Sin embargo, es probable que el daño del hipocampo tenga un impacto en la forma en que se explora el mundo [38], por lo que los aspectos de la experiencia perceptiva pueden codificarse de forma diferente en pacientes con daño del hipocampo en comparación con los controles sanos. Además, se considera que el hipocampo es fundamental para vincular elementos de memoria únicos con el contexto en el que se encuentran, mientras que la memoria semántica puede depender en parte de vincular conceptos semánticos relacionados, como objetos y su entorno asociado. [39] estudió a un paciente con DA mediante una tarea semántica en la que se presentaba un concepto (como "calamar") y se le pedía al paciente que anotara tantas características asociadas de ese concepto como fuera posible. Los resultados mostraron que en comparación con diez controles (cinco de los cuales tenían educación universitaria), la paciente escribió un número equivalente de características de los conceptos relevantes, lo que indica en la superficie que su comprensión semántica del concepto no se vio afectada en comparación con los controles. Sin embargo, el paciente escribió menos características "extrínsecas" (por ejemplo, vive en el océano, flota en el agua) que los voluntarios de control. Si estos hallazgos se replican utilizando un grupo de control que se corresponda adecuadamente con los estándares educativos y de conocimiento general del paciente, entonces se podría suponer lo siguiente: Donde la comprensión semántica de un concepto depende, en parte,

6. Resumen y conclusiones

En esta revisión, hemos descrito el perfil típico y la presentación clínica de los pacientes con DA en el contexto de modelos teóricos que dan cuenta del desarrollo ontogenético de los sistemas de memoria en relación con sus sustratos neurales. Hemos destacado que, en contraste con la amnesia hipocampal de inicio en la edad adulta, los pacientes con DA de inicio temprano adquieren de forma natural una gran cantidad de conocimiento semántico fuera del entorno de laboratorio y alcanzan estándares de memoria semántica y conocimiento fáctico similares a sus pares a pesar de su grave deterioro de la memoria episódica. Sin embargo, cuando a estos mismos pacientes se les enseña nueva información en el entorno del laboratorio, parecen aprender muy lentamente, requieren muchas exposiciones a la información relevante para respaldar su recuerdo y no alcanzan los estándares de sus controles emparejados. Esta

El patrón de aprendizaje comprometido sugiere que normalmente, antes de que la información se consolide en el sistema semántico libre de contexto, las contribuciones del sistema de memoria episódica dependiente del hipocampo pueden ser necesarias para apoyar el nuevo aprendizaje. En ausencia de contribuciones suficientemente fuertes del hipocampo, la estructura dedicada al procesamiento rápido de estímulos únicos del ensayo, los pacientes con DA deben depender necesariamente de la consolidación directa de la esencia utilizando el sistema de memoria lento, mediado corticalmente y libre de contexto. Sin embargo, con el paso del tiempo, el conocimiento fáctico novedoso se incorpora al sistema semántico existente y generalizado, acercándose así al estándar de controles saludables. En este escenario, por lo tanto, el hipocampo no sería necesario para la consolidación y recuperación final de la memoria semántica en DA.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por el Medical Research Council (número de subvención del programa G03000117 / 65439) y Central and East London Research Network (5177) y apoyado por el National Institute for Health Research Biomedical Research Center en Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust y University College London. Agradecemos a los pacientes y sus familias por su participación en la investigación reportada.

Referencias

- [1] F. Vargha-Khadem, DG Gadian, KE Watkins, A. Connelly, W. Van Paesschen, M. Mishkin, Efectos diferenciales de la patología hipocampal temprana en la memoria episódica y semántica, *Science* 277 (5324) (1997) 376–380, <http://dx.doi.org/10.1126/ciencia.277.5324.376>.
- [2] A. Baddeley, F. Vargha-Khadem, M. Mishkin, Reconocimiento preservado en un caso de amnesia del desarrollo: ¿implicaciones para la adquisición de memoria semántica? *J. Cogn. Neurosci.* 13 (3) (2001) 357–369, <http://dx.doi.org/10.1162/08998290151137403>.
- [3] LR Squire, SM Zola, Memoria episódica, memoria semántica y amnesia, *Hippocampus* 8 (3) (1998) 205–211, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:3<205::AID-HIPO3>3.0.CO;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<205::AID-HIPO3>3.0.CO;2-I).
- [4] JP Aggleton, MW Brown, memoria episódica, amnesia y eje talámico hipocampal anterior, *Behav. Brain Sci.* 22 (3) (1999) 425–489, <http://dx.doi.org/10.1017/S0140525X99002034>.
- [5] M. Mishkin, WA Suzuki, DG Gadian, F. Vargha-Khadem, Organización jerárquica de la memoria cognitiva, *Phil. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.* 352 (1360) (1997) 1461–1467, <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.1997.0132>.
- [6] DL Schacter, E. Tulving, ¿Cuáles son los sistemas de memoria de 1994? en: DL Schacter, E. Tulving (Eds.), *Memory Systems 1994*, MIT Press, Cambridge MA, 1994.
- [7] KR Brandt, JM Gardiner, F. Vargha-Khadem, AD Baddeley, M. Mishkin, Uso de la memoria semántica para impulsar el recuerdo episódico en un caso de amnesia del desarrollo, *Neuroreport* 17 (10) (2006) 1057–1060, <http://dx.doi.org/10.1097/01.wnr.0000220134.09221.04>.
- [8] JM Gardiner, KR Brandt, AD Baddeley, F. Vargha-Khadem, M. Mishkin, Trazando la adquisición de conocimiento semántico en un caso de amnesia del desarrollo, *Neuropsychologia* 46 (11) (2008) 2865–2868, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.05.021>.
- [9] AM Dzielciol, J. Bachevalier, KS Saleem, DG Gadian, R. Saunders, WKK Chong, et al., Patología hipocampal y diencefálica en la amnesia del desarrollo, *Cortex* 86 (2017) 33–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2016.09.016>.
- [10] S. Guderian, AM Dzielciol, DG Gadian, S. Jentschke, CF Doeller, N. Burgess, et al., La reducción del volumen del hipocampo en humanos predice una memoria espacial alocéntrica deteriorada en la navegación de realidad virtual, *J. Neurosci.* 35 (42) (2015) 14123–14131, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0801-15.2015>.
- [11] C. Bindschadler, C. Peter-Favre, P. Maeder, T. Hirsbrunner, S. Clarke, Creciendo con atrofia hipocampal bilateral: desde la infancia hasta la adolescencia, *Cortex* 47 (8) (2011) 931–944, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2010.09.005>.
- [12] D. Brizzolara, C. Casalini, D. Montanaro, F. Posteraro, Un caso de amnesia a una edad temprana, *Cortex* 39 (4-5) (2003) 605–625, [http://dx.doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70856-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70856-6).
- [13] B. Guillery-Girard, S. Martins, D. Parisot-Carbuccia, F. Eustache, Adquisición semántica en el síndrome amnésico infantil: un estudio prospectivo, *Neuroreport* 15 (2) (2004) 377–381, <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-200402090-00033>.
- [14] L. Picard, C. Mayor-Dubois, P. Maeder, S. Kalenzaga, M. Abram, C. Duval, et al., Independencia funcional dentro del sistema de auto-memoria: nuevos conocimientos de dos casos de amnesia del desarrollo, *Cortex* 49 (6) (2013) 1463–1481, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2012.10.003>.
- [15] NC Hurlley, EA Maguire, F. Vargha-Khadem, el paciente HC con amnesia del desarrollo puede construir escenarios futuros, *Neuropsychologia* 49 (13) (2011) 3620–3628, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.09.015>.
- [16] RS Rosenbaum, N. Carson, N. Abraham, B. Bowles, D. Kwan, S. Köhler, et al., Memoria de eventos deteriorada y recuerdo en un caso de amnesia del desarrollo, *Neurocase* 17 (5) (2011) 394–409, <http://dx.doi.org/10.1080/13554794.2010.532138>.
- [17] S. Vicari, D. Menghini, M. Di Paola, L. Serra, A. Donfrancesco, P. Fidani, et al., Amnesia adquirida en la infancia: un estudio de caso único, *Neuropsychologia* 45 (4) (2007) 704–715, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.08.004>.
- [18] O. McClelland, BL McNaughton, RC O'Reilly, Por qué hay sistemas de aprendizaje complementarios en el hipocampo y la neocorteza: ideas de los éxitos y fracasos de los modelos conexionistas de aprendizaje y memoria, *Psychol. Rev.* 102 (3) (1995) 419–457.
- [19] W. Penfield, B. Milner, Déficit de memoria producido por lesiones bilaterales en la zona hipocampal, *AM A, Arq. Neurol. Psiquiatría* 79 (5) (1958) 475–497 (<https://doi.org/epilepsy-Converted#61>; solía ser # 1933).
- [20] G. Winocur, M. Moscovitch, B. Bontempi, Formación de memoria y retención a largo plazo en humanos y animales: convergencia hacia un relato de transformación de interacciones hipocampal-neocortical, *Neuropsychologia* 48 (8) (2010) 2339–2356, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.016>.
- [21] M. Moscovitch, R. Cabeza, G. Winocur, L. Nadel, Memoria episódica y más allá: el hipocampo y la neocorteza en transformación, *Annu. Rev. Psychol.* 67 (1) (2016) 105–134, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143733>.
- [22] LR Squire, L. Genzel, JT Wixted, RGM Morris, JT Wixted, RGM Morris, consolidación de la memoria, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* 7 (8) (2015) a021766, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a021766>.
- [23] E. Tulving, Organización de la memoria: ¿Quo Vadis? en: MS Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences*, MIT Press, Cambridge, MA, 1995, <http://dx.doi.org/10.1017/S0140525X00047257>.
- [24] EA Murray, TJ Bussey, SP Wise, Papel de la corteza prefrontal en una red para el mapeo visuomotor arbitrario, *Exp. Brain Res.* 133 (1) (2000) 114–129, <http://dx.doi.org/10.1007/s002210000406>.
- [25] DG Gadian, J. Aicardi, KE Watkins, DA Porter, M. Mishkin, F. Vargha-Khadem, Amnesia del desarrollo asociada con lesión hipóxico-isquémica temprana, *Cerebro: J. Neurol.* 123 Pt 3 (2000) 499–507, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/123.3.499>.
- [26] M. Verfaellie, P. Koseff, MP Alexander, Adquisición de información semántica novedosa en la amnesia: efectos de la ubicación de la lesión, *Neuropsychologia* 38 (4) (2000) 484–492, [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00089-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00089-5).
- [27] JR Manns, RO Hopkins, LR Squire, La memoria semántica y el hipocampo humano, *Neuron* 38 (1) (2003) 127–133, [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00146-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00146-6).
- [28] F. Vargha-Khadem, CH Salmond, KE Watkins, KJ Friston, DG Gadian, M. Mishkin, Amnesia del desarrollo: efecto de la edad en el momento de la lesión, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100 (17) (2003) 10055–10060, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1233756100>.
- [29] EA Maguire, F. Vargha-Khadem, M. Mishkin, Los efectos del daño hipocampal bilateral en las activaciones e interacciones regionales de fMRI durante la recuperación de la memoria, *Brain* 124 (2001) 1156–1170, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/124.6.1156>.
- [30] L. Renoult, PSR Davidson, DJ Palombo, M. Moscovitch, B. Levine, Semántica personal: en la encrucijada de la memoria semántica y episódica, *Trends Cogn. Sci.* dieciséis (11) (2012) 550–558, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2012.09.003>.
- [31] MD Grilli, M. Verfaellie, Los hechos autobiográficos de experiencia cercana pero no de experiencia lejana dependen del lóbulo temporal medial para su recuperación: evidencia de amnesia, *Neuropsychologia* 81 (2016) 180–185, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.023>.
- [32] P. Martinelli, M. Sperduti, P. Piolino, Substratos neuronales del sistema de auto-memoria: nuevos conocimientos de un metanálisis, *Hum. Brain Mapp.* 34 (7) (2013) 1515–1529, <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22008>.
- [33] S. Martins, B. Guillery-Girard, I. Jambaqué, O. Dulac, F. Eustache, ¿Cómo adquieren nuevos conceptos los niños que padecen síndrome amnésico severo? *Neuropsicología* 44 (14) (2006) 2792–2805, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.022>.
- [34] EZ Patai, DG Gadian, JM Cooper, AM Dzielciol, M. Mishkin, F. Vargha-Khadem, El grado de atrofia del hipocampo predice el grado de déficit de memoria, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* (2015) 2–5, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1511904112>.
- [35] F. Vargha-Khadem, JA Limond, E. Belton, M. Miskin, *New Semantic Learning in Developmental Amnesia*, Society for Neuroscience, Atlanta, GA, 2006 Resumen no: 365.26 / HH1.
- [36] T. Sadeh, JD Ozubko, G. Winocur, M. Moscovitch, Los patrones de olvido diferencian entre dos formas de representación de la memoria, *Psychol. Sci.* 27 (6) (2016) 810–820, <http://dx.doi.org/10.1177/0956797616638307>.
- [37] R. Elward, JA Limond, M. Mishkin, F. Vargha-Khadem, Aprendizaje semántico a través del reconocimiento en la amnesia del desarrollo, inédito.
- [38] JL Voss, DJ Bridge, NJ Cohen, JA Walker, Una mirada más cercana al hipocampo y la memoria, *Trends Cognit Sci.* 21 (8) (2017) 577–588, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2017.05.008>.
- [39] A. Blumenthal, D. Duke, B. Bowles, A. Gilboa, RS Rosenbaum, S. Köhler, K. McRae, Conocimiento semántico anormal en un caso de amnesia del desarrollo, *Neuropsicología* 102 (2017) 237–247, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.06.018>.
- [40] A. Adlam, M. Malloy, M. Mishkin, F. Vargha-Khadem, Disociación entre reconocimiento y recuerdo en la amnesia del desarrollo, *Neuropsychologia* 47 (11) (2009) 2207–2210.