

Memoria De Trabajo. Consideraciones Clínicas y Aproximaciones Experimentales

Working Memory: Clinical Considerations and Experimental Approaches

Pascual Ángel Gargiulo^{1,2,3,4} ORCID: 0000-0003-2962-4346
Adriana Inés Landa de Gargiulo¹ ORCID: 0000-0002-7008-2932

Resumen

El estudio de la memoria de trabajo se enmarca en el de las funciones ejecutivas. Estas capacidades apuntan a la realización de propósitos finalistas. Analizamos aquí la memoria en calidad de instancia psíquica y repasamos el camino seguido para delimitar el concepto y constructo de la memoria de trabajo en este marco. Analizamos sucintamente las alteraciones de estas funciones en las psicosis esquizofrénicas, y en las adicciones a drogas de abuso más frecuentes. Recordamos brevemente modelos traslacionales de estudio de las alteraciones de la memoria de trabajo. Finalmente referimos el modelo traslacional de memoria de trabajo propuesto por nosotros, su proyección sobre las psicosis esquizofrénicas y el substrato cerebral propuesto. Recientemente, el estudio de los cuadros de psicosis se ha visto desarrollado a través de estudios traslacionales en animales de experimentación. La vinculación entre las drogas de adicción o de uso indebido con las psicosis ha favorecido el desarrollo de modelos traslacionales. En esta revisión se vincula una función afectada en las psicosis esquizofrénicas con un sistema de neurotransmisión y un núcleo cerebral en un modelo traslacional. De este modo experimental se asigna aquí una fisiopatogenia a este trastorno presente en las psicosis esquizofrénicas, vinculándolo al estriado ventral o Nucleus Accumbens Septi y a la transmisión glutamatérgica de éste.

Palabras Clave: Memoria de trabajo; funciones ejecutivas; estriado ventral; Nucleus Accumbens Septi; glutamato; esquizofrenia; investigación traslacional

¹Fundación Corporación Tecnológica Latinoamericana (FUCOTEL). Academia de Ciencias de Los Andes (ACLA). Laboratorio de Neurociencias y Psicología Experimental

²Universidad Católica Argentina (UCA). Facultad de Humanidades y Ciencias Económicas. Cátedra de Psicopatología

³Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo). Facultad de Ciencias Médicas. Departamento de Patología. Área de Farmacología

⁴Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

Mail de contacto: pagargiulo@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.46553/RPSI.21.41.2025.p100-112>

Fecha de recepción: 13 de junio de 2024 - Fecha de aceptación: 5 de marzo de 2025

Abstract

The study of working memory is part of that of executive functions. These capacities point to the realization of final purposes. Here we analyse memory as a psychic instance, and we review the path followed to delimit the concept and construct of working memory in this framework. We briefly analyse the alterations of these functions in schizophrenic psychoses, and in the most frequent addictions to drugs of abuse. We briefly recall translational models for the study of alterations in working memory. Finally, we refer to the translational model of working memory proposed by us, its projection on schizophrenic psychoses and the proposed cerebral substrate. Recently, the study of psychoses has been developed through translational studies in experimental animals. The link between drugs of addiction or misuse with psychoses has favoured the development of translational models. In this review, an impaired function in schizophrenic psychoses is linked to a neurotransmission system and a brain nucleus in a translational model. In this experimental way, a physiopathogenesis is assigned here to this disorder present in schizophrenic psychoses, linking it to the ventral striatum or Nucleus Accumbens Septi and to its glutamatergic transmission.

Keywords: Working memory; executive functions; ventral striatum; Nucleus Accumbens Septi; glutamate; schizophrenia; translational research

La Memoria de Trabajo en su Marco

La memoria de trabajo es considerada como una función ejecutiva. Las funciones ejecutivas (FE) son aquellas que conducen a propósitos finalistas, a la ejecución de acciones en pos de una meta. La memoria de trabajo u operativa es la manipulación de la información retenida en la memoria de corto plazo. Se trataría de múltiples funciones que han sido divididas en memoria de trabajo, flexibilidad cognitivo-conductual (habilidades para el cambio) y facultad de inhibición. La memoria de trabajo es entonces considerada una función ejecutiva. Se trata de funciones de orden superior o funciones superiores implicadas en la dirección de las acciones (planificación, flexibilidad cognitiva y control inhibitorio) dentro del marco de las instancias psíquicas (Cristofori et al., 2019). De este modo, la posibilidad de dirigir las propias conductas a un fin se hace posible la gestión de la propia vida (Blair, 2017). También tiene relación con las interacciones sociales, permitiendo nuevas relaciones en la vida cotidiana (Cristofori et al., 2019).

Se ha tratado de sistematizar estas FE (Verdejo-García y Bechara, 2010). Lo más aceptado es el concepto de unidad con diversidad (unity-yet-diversity), postulado por Miyake y Friedman (Friedman y Miyake, 2017; Friedman et al., 2007; Miyake y Friedman, 2012; Miyake et al., 2000). Así, se ha propuesto que las FE consistirían en una estructura jerárquica, la que poseería un componente central unitario o de dominio general. Además, habría otros tres componentes disociables:

1. Memoria de trabajo o actualización.
2. Cambio (flexibilidad conductual o de cambio).
3. Inhibición (facultad de inhibición).

Los dos primeros componentes involucrarían una diversidad de estructuras. La inhibición, en cambio, se produciría por la concurrencia de un conjunto de elementos que permitirían una función ejecutiva común (FE común). Se ha propuesto como sustrato anatómico una red fronto-parietal (Niendam et al., 2012). El papel frontal es siempre destacable en estas funciones (Lopera Restrepo, 2008; Miller y Cohen, 2001). Las FE utilizarían inicialmente en el desarrollo una estructura más unificada y menos diversa, que iría siendo posteriormente substituida por un conjunto de estructuras alternativas (Fiske y Holmboe, 2019).

La denominación “funciones ejecutivas” alude, entonces, a conductas dirigidas a propósitos finalistas. Se trata de múltiples funciones, que han sido clasificadas de diferentes modos. Lo más aceptado es dividir las en memoria de trabajo, flexibilidad conductual o de cambio, y facultad de inhibición. La memoria de trabajo es un ejemplo de las así llamadas FE.

Estas FE también han sido divididas en *calientes* y *frías*. Las FE calientes estarían relacionadas fundamentalmente con la conducta. Regirían la *inhibición del comportamiento* y la *atención*. Las estructuras anatómicas relacionadas serían las *regiones ventral y medial de la corteza prefrontal*. Estaría involucrada también la *corteza cingulada anterior* (Emond et al., 2009).

Las FE frías tendrían un carácter más ligado a lo cognitivo. Éste sería el caso de la *autorregulación*, la *memoria de trabajo*, la *planificación* y la *flexibilidad cognitiva*. Estas funciones estarían más relacionadas con la *corteza prefrontal dorsolateral* (Emond et al., 2009).

Partiendo de estudios translacionales, el grupo de Grace ha propuesto que en el Nucleus Accumbens Septi (NAS), también conocido como neostriado o estriado ventral, se operarían interacciones relevantes (Grace, 2000). Estas consistirían en regulaciones mutuas entre distintas vías glutamatérgicas provenientes de la corteza cerebral. Proyectarían allí hipocampo, amígdala y córtex frontal. Estas tres estructuras inciden en la modulación y direccionamiento de la conducta. El córtex frontal integra las conductas dirigidas a un fin. Las claves contextuales son aportadas por el hipocampo para la integración de las conductas a lo situacional. Finalmente, la amígdala proporciona la facilitación afectiva. Todo esto contribuye a acciones guiadas por las FE y con buena ubicación situacional y un correcto correlato afectivo.

Memoria como Instancia Psíquica

La conceptualización de la memoria y sus correlatos anatomo-fisiológicos cerebrales ha sido motivo de recientes revisiones y avances. Inicialmente se consideraba el proceso de almacenamiento mnémico como un proceso lineal. Esto implicaba la sucesión secuencial de diversas etapas de procesamiento en un curso temporal (López, 2011; McCarthy y Warrington, 1990).

En este sentido, Atkinson y Shiffrin (Atkinson y Shiffrin, 1968, 1971) propusieron

un modelo de memoria que involucra almacenamiento y transferencia. La información llega a la memoria sensorial y puede ser olvidada, o bien continuarse en la memoria a corto plazo. A esta memoria a corto plazo se le ha atribuido una duración de 20 segundos. Sin embargo, si se efectúa un repaso (por ejemplo, repetir un número a memorizar) los contenidos de esta memoria a corto plazo pasan a conformar contenidos de la memoria a largo plazo. En caso contrario, estos contenidos son olvidados. Este esquema ha tenido gran predicamento (Atkinson y Shiffrin, 1968, 1971; Craik y Lockhart, 1972; Papalia y Wendkos-Olds, 1987; Sperling, 1960) y todavía hoy hay publicaciones que lo recuerdan analíticamente (Malmberg et al., 2019). El papel de la atención selectiva es relevante, dado que modula el procesamiento de la información (Ballesteros, 2014).

La fijación de un contenido mnémico pasa por diferentes estadios. El primer paso lo constituye la *memoria sensorial*. Esta etapa constituye un registro de todos los contenidos ofrecidos por el entorno en un momento determinado, como si fuera una instantánea. Estas memorias pueden ser *icónicas* (visuales), *ecoicas* (auditivas), olfatorias, cinestésicas u otras. Las dos primeras han sido las más investigadas.

La memoria de corto plazo (MCP) ha sido identificada, en estudios preliminares, con la memoria de trabajo. Se trataría de una “memoria activa” que involucraría la información utilizada en un momento dado. Es el caso de un número telefónico que repetimos en un momento dado para no olvidarlo. Esto hubiera ocurrido, en caso de no repetirlo, en 15 a 18 segundos (Peterson y Peterson, 1959). La repetición ayuda a retener el material sin que caiga en el olvido. La MCP se ha relacionado con la amplitud de la atención. Es necesario “dar de baja” algunos contenidos para incorporar otros nuevos.

Es importante que no se superponga la memoria a largo plazo con el procesamiento a corto plazo. Luria refiere un caso en el que existía una imposibilidad de bloquear las imágenes ya percibidas, con una dificultad para procesar lo nuevo por la superposición (Luria, 1968).

Se ha comparado la memoria de trabajo con una “mesa de trabajo”, y a la memoria de largo plazo con las estanterías en las cuales se almacena lo que no se está usando en el momento (Klatzky, 1980). La MCP actúa con el material activado, mientras que la memoria a largo plazo actúa almacenando el material inactivo.

Concepto y Constructo de la Memoria de Trabajo

Las disociaciones entre alteraciones que afectan selectivamente un tipo de memoria y no otra han llevado a postular distintos tipos de memoria, y a correlacionarlos con distintas estructuras cerebrales. Esto llevó a dudar de la concepción de la memoria como una sucesión lineal de procesos, y a concebir una asociación de funciones relativamente independientes pero concurrentes, no lineales sino en paralelo. Se ha pasado así de un modelo de funciones lineales a un modelo de funciones paralelas.

Recientemente se ha prestado una gran atención a la MCP y, particularmente, a la así llamada “memoria de trabajo”. Dentro de esta constelación de instancias se reconoce una MCP y se plantea la existencia de una memoria de trabajo.

El concepto de memoria de trabajo es postulado por Baddeley y Hitch (Baddeley, 1992; Baddeley y Hitch, 1974). Desde un concepto inicial de un sistema unitario de memoria a corto plazo, se ha ido transitando a un concepto más complejo de memoria de trabajo. Ésta sería un sistema cerebral destinado al almacenamiento temporal y a la manipulación de información necesaria para tareas cognitivas. La separación de los sistemas de memoria surgió de la observación del síndrome amnésico clásico en el cual hay deterioro de la memoria a corto plazo y conservación de la memoria a largo plazo. Esto condujo a argumentar la existencia de dos sistemas diferentes de memoria, partiendo de aportes de la neuropsicología (Baddeley, 2021). Se ha referido que la evaluación de la memoria de trabajo se ha confundido en algunos casos con la evaluación de la atención y se ha intentado diferenciarlas en varios estudios (Kent, 2016).

Se ha definido la memoria de trabajo como la función ejercida por un sistema cerebral que proporciona almacenamiento temporal y utilización de la información necesaria para la ejecución de tareas cognitivas complejas (Baddeley, 1992, 2021; Kent, 2016). Se le ha asignado funciones de procesamiento simultáneo de información y almacenamiento (Baddeley, 1992). Esta función tendría múltiples componentes, esto es, el constructo “memoria de trabajo” ha sido descrito como compuesto por un *sistema ejecutivo central*, que estaría involucrado en funciones de control, selección y planificación. Habría otros sistemas, constituyendo un *modelo multicomponente* (Baddeley, 1992; Repovš y Baddeley, 2006). Estaría integrado por el mencionado *componente ejecutivo central* (destinado al control de la atención), y dos sistemas de almacenamiento unimodal. Estos serían un *bucle fonológico* y un bucle o *block de dibujo visoespacial*. A estos dos subsistemas se los habría denominado subsistemas que serían llamados “esclavos”. El primero de ellos sería el así llamado bucle fonológico. Éste estaría destinado a sostener las representaciones verbales, que estarían relacionadas con el lenguaje (información basada en el habla). El otro sistema sería el denominado block de dibujo viso-espacial (imágenes visuales). Su función sería manipular representaciones visuales espaciales y de objetos (Baddeley, 1992; Kebir y Tabbane, 2008; Park y Gooding, 2014; Repovš y Baddeley, 2006). En este sentido, la memoria de trabajo se aplicaría a la comprensión del lenguaje, el aprendizaje y el razonamiento (Baddeley, 1992).

Se ha propuesto también la existencia de un *amortiguador episódico*. Se trataría de un almacén multimodal que tendría la capacidad de realizar la integración de información en representaciones episódicas unitarias. Este modelo ha dado lugar a numerosas experimentaciones. Al incorporar la noción de memoria de trabajo se pasa de una concepción de memoria pasiva a una memoria activa, a un sistema activo subyacente a la realización de tareas cognitivas complejas (Repovš y Baddeley, 2006).

Alteraciones en la Esquizofrenia

En los pacientes esquizofrénicos se ha descrito una alteración en la memoria de trabajo. Se ha realizado al respecto un número importante de estudios y se ha llegado a la conclusión de que en la enfermedad esquizofrénica se observan numerosos rendimientos deficitarios en el

área de la memoria de trabajo. Se ha podido establecer buenas correlaciones con los síntomas negativos, la desorganización y un bajo nivel educacional (Kebir y Tabbane, 2008; Park y Gooding, 2014). Este déficit se ha objetivado experimentalmente mediante el uso del test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST; Hartman et al., 2003), en el que éstos tendrían un rendimiento bajo.

El test de tarjetas de Wisconsin fue diseñado por Berg en 1948 (Berg, 1948) y su aplicación ha sido correlacionada posteriormente con parámetros neurofisiológicos (Mestrović et al., 2012). Este test ha sido utilizado fundamentalmente para medir la flexibilidad cognitiva (Ochoa Angrino y Cruz Panesso, 2007).

Se ha reportado que estas deficiencias son mayores cuando las demandas de la memoria de trabajo fueron más elevadas. Esto se ha atribuido a un enlentecimiento generalizado del procesamiento de la información en la esquizofrenia (Hartman et al., 2003).

Se ha propuesto la utilización de este fenómeno como marcador de diátesis esquizofrénica. En este sentido se ha sugerido, inclusive, que la objetivación de estos trastornos de la memoria de trabajo podría ser utilizada en familiares de pacientes esquizofrénicos como medida de riesgo de presentar esta enfermedad (Park y Gooding, 2014). Estas fallas de los pacientes esquizofrénicos han sido vinculadas a trastornos de la transmisión glutamatérgica, particularmente en pacientes resistentes al tratamiento (Huang et al., 2023).

La corteza prefrontal dorsolateral parece activarse durante la ejecución de tareas que involucran la memoria de trabajo, clasificada anteriormente dentro de las así llamadas funciones frías. Los estudios realizados en pacientes esquizofrénicos son contradictorios. Unos señalan déficits y otros sobreactivaciones de esta región cerebral, en última instancia, un funcionamiento anormal. Clínicamente, los déficits en la memoria de trabajo en esquizofrénicos son de aparición precoz. Se ha postulado que están asociados con una disminución de las habilidades sociales y de las capacidades de aprendizaje. Se ha señalado también que los familiares que no han sido diagnosticados como esquizofrénicos tienen un rendimiento deficitario de la memoria de trabajo, lo cual ha robustecido la idea de utilizar este déficit como marcador de vulnerabilidad (Kebir y Tabbane, 2008).

La memoria de trabajo, en calidad de sistema para el almacenamiento y procesamiento temporal de información, tiene una capacidad limitada. Su función depende marcadamente de la integridad de la corteza prefrontal (Kebir y Tabbane, 2008; Park y Gooding, 2014). Se ha mencionado mejoría de la memoria de trabajo con estimulación de los receptores dopaminérgicos D-1, receptores colinérgicos nicotínicos y receptores adrenérgicos alfa-2A. Se ha sugerido también que tanto los antipsicóticos atípicos, como la risperidona, como los ejercicios cognitivos parecen mejorar la memoria de trabajo (Kebir y Tabbane, 2008).

En un estudio realizado con espectroscopía de resonancia magnética de protones de la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal medial (MPFC), se observó que los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento tendrían una mayor relación entre glutamato y glutamina y sus metabolitos cuando se los compara con los pacientes sin esquizofrenia resistente al tratamiento y con los controles sanos en dicha zona cerebral (Huang et al., 2023). Se concluyó que estos hallazgos fueron consistentes con la mayoría de

los estudios que indican que la concentración glutamatérgica en la corteza cingulada anterior juega un papel importante en la clasificación de esquizofrenia resistente al tratamiento y la cognición. Se postuló que estos resultados pueden proporcionar evidencia potencial para predictores y biomarcadores de respuesta al tratamiento en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento. Se considera que existe una necesidad de mayor investigación en este campo para probar el valor de la relación entre Glutamato y memoria de trabajo como un posible predictor de pronóstico de esquizofrenia (Huang et al., 2023).

Adicciones a Drogas Más Frecuentes y Funciones Ejecutivas

Dada la relación entre drogas de adicción y las psicosis esquizofrénicas, particularmente con cannabinoides (Arias Horcajadas et al., 2023), creímos conveniente aquí señalar algunos puntos de relación entre ambos fenómenos y el efecto de las drogas de mayor uso. En lo relativo a cannabinoides, se ha estudiado el desempeño de ratas adolescentes y adultas en tests de memoria de trabajo, observándose que no había diferencias con cargas cognitivas bajas, en tanto que se separaban los rendimientos de los grupos cuando las cargas cognitivas se tornaban más altas (Kirschmann et al., 2019). Se ha reportado en modelos de roedores que la administración de cannabinoides durante la adolescencia no produciría trastornos cognitivos en la adultez (Kirschmann et al., 2017). Esto se contrapondría con los hallazgos en seres humanos, en los que recientemente se habría reportado una mayor potencia de cannabis de consumo, dada por un aumento de Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) y disminución de cannabidiol. Esto habría llevado a un incremento de los reportes sobre la gravedad del consumo de cannabis. Este consumo induciría efectos sobre el recuerdo de la prosa y la memoria de trabajo especial. La adolescencia sería la edad más vulnerable para experimentar efectos nocivos (Wilson et al., 2019). También en seres humanos, el cannabis incrementa el riesgo de psicosis, sobre todo dependiendo de que las dosis sean elevadas y la edad de exposición precoz (D'Souza et al., 2022).

Podemos concluir que los cannabinoides afectan la memoria de trabajo e inducen cuadros de tipo esquizofreniforme, ligando así el consumo con la afectación de la memoria de trabajo y los cuadros de psicosis.

En lo que hace a cocaína y particularmente a sus subproductos, se ha estudiado el efecto del consumo de pasta base con una batería de función ejecutiva. Esta batería estuvo integrada por un conjunto de reconocidos y avalados tests (Test de Colores y Palabras de Stroop, Test de Clasificación de Wisconsin, Juego de Azar de Iowa, Test de Trazado de Camino, Test de Aprendizaje Verbal, Test de Fluencia Verbal y Escala de Comportamiento Frontal). Se observó que el grupo de adictos presentó rendimientos menores en la curva de aprendizaje. Asimismo, se encontró que había mayores puntajes en subescalas de desinhibición y disfunción ejecutiva cuando se consideró la Escala de Comportamiento Frontal. Estos hallazgos se encontraban dentro de lo previsible desde la actualización de la literatura (Vallejo-Reyes, 2019).

Modelos Animales de Memoria de Trabajo en Roedores

Aun existiendo funciones en el hombre que no se dan en el animal, se han propuesto modelos animales de memoria de trabajo, particularmente en roedores. El concepto de memoria de trabajo en roedores surge fundamentalmente de los experimentos realizados por David Olton y Werner Honig en la década de 1970. Desde estos antecedentes, se considera la memoria de trabajo en roedores como la representación de un objeto, estímulo o ubicación espacial que se utiliza normalmente dentro de una sesión de un test para guiar un determinado comportamiento, pero no entre una sesión y otra. Se ha propuesto en este sentido un conjunto de pruebas, entre las que cabe considerar laberintos, tareas basadas en cajas de condicionamiento operante y paradigmas no espaciales de estímulos no apareados a la muestra con dilación en el tiempo (Dudchenko, 2004).

Modelo de Memoria de Trabajo Propuesto por Nosotros

La interacción entre hipocampo y NAS ha sido materia de estudio en relación con el aprendizaje espacial de corto plazo en el Morris Water Maze Test (MWMT; Schacter et al., 1989). El bloqueo de NAS con antagonistas glutamatérgicos NMDA en el MWMT produjo distorsiones en la conducta de exploración (Scheel-Kruger y Willner, 1991). Una diversidad de receptores glutamatérgicos ha sido vinculada al aprendizaje espacial de corto plazo en el MWMT (Ferretti et al., 2007).

Como se adelantó previamente, en el ser humano en pacientes esquizofrénicos, se ha observado un bajo rendimiento en el test de cartas de Wisconsin (WCST) que ha sido atribuido a déficits en la memoria de trabajo. Esto implicaría una ineficacia generalizada para el procesamiento de la información, principalmente en lo concerniente al servicio de una meta y las capacidades de conceptualización (Hartman et al., 2003).

Partiendo de las evidencias de trastornos de la memoria de trabajo en pacientes esquizofrénicos y habiendo encontrado hallazgos compatibles con evidencias translacionales de síntomas primarios y secundarios de esquizofrenia, decidimos utilizar un test de memoria de trabajo realizando la misma manipulación farmacológica. La memoria de trabajo ha sido estudiada con diversas pruebas en roedores considerando el concepto ya mencionado de memoria de trabajo en roedores trazado por Olton y Honig, por lo cual decidimos generar una nueva aproximación translacional al fenómeno. Estas pruebas tienden a modificar el concepto de memoria de trabajo excluyendo elementos, como el bucle fonológico, distintivos del ser humano (Dudchenko, 2004).

Se ha definido la memoria de trabajo como una breve memoria para retener un objeto, estímulo o ubicación utilizados dentro de una sesión de prueba, y no típicamente entre sesiones. No debe confundirse con la memoria de referencia. Esta última es una memoria que normalmente se adquiere con repetidos entrenamientos y tiene la característica de persistir de días a meses. La memoria de referencia puede evidenciarse a menudo como un recuerdo de las “reglas” de una tarea determinada, como puede ser la presión de una barra para obtener

comida como recompensa o la plataforma oculta en un laberinto de Morris. A diferencia de ésta, la memoria de trabajo consiste en la utilización de asociaciones flexibles a estímulos y respuestas, y puede ser interferible (Dudchenko, 2004).

Nosotros utilizamos un test de aplicación corriente en nuestro laboratorio, el test de pizarra agujereada o *hole board*. Este test de *hole board* ha sido utilizado para medir alteraciones de la memoria a corto plazo inducidas por la Fenciclidina (PCP) y se ha propuesto su uso para la detección de nuevos medicamentos antipsicóticos (Schroeder et al., 2000).

En nuestro estudio inyectamos bilateralmente un antagonista de los receptores glutamatérgicos de tipo N-Metil-D-Aspártico (NMDA), el ácido 7-amino-Fosfonoheptanoico (AP-7). Se utilizó ratas canuladas bilateralmente en el NAS mediante cirugía estereotáxica. El test utilizado fue un piso con 5 agujeros en una caja de acrílico, con registro simultáneo de movimientos ambulatorios y no ambulatorios. La estrategia de exploración de los 5 agujeros se modificó significativamente, tendiendo a explorar estereotipadamente un agujero en desmedro de los demás (Baiardi et al., 2007). Al mismo tiempo, se estudió la expresión de las proteínas de cubierta AP-2, AP-180 y la proteína sináptica sinaptofisina en NAS y corteza prefrontal, con el fin de ponderar la actividad sináptica inducida en estas estructuras cerebrales. Se observó que en lo conductual se produjo un incremento significativo de la exploración del agujero más visitado, con diferencias significativas con el segundo y a su vez de éstos con los sucesivos agujeros, denotando una perseveración en los primeros cuando se inyectó AP-7 en el NAS. A su vez, con este tratamiento farmacológico se observó un aumento de la expresión de la proteína de cubierta AP-2 en NAS. Interpretamos esto como una hiperactividad en el polo frontal de las ratas. El conjunto de datos obtenidos nos llevó a concluir que había una activación desordenada de esa estructura inducida por el bloqueo glutamatérgico de NAS, como correlato de la conducta estereotipada. En otras palabras, estos hallazgos fueron interpretados como una pérdida del control cortical de las conductas dirigidas a un fin (Baiardi et al., 2007).

Conclusión

A modo de conclusión, señalamos que los presentes resultados nos indicaron que el bloqueo glutamatérgico de tipo NMDA en el NAS podía emular un trastorno de la memoria de trabajo en un modelo traslacional de esquizofrenia. Esto, unido a otras aproximaciones traslacionales de síntomas primarios y secundarios de esquizofrenia mediante el mismo procedimiento, nos permite sostener que existiría una vinculación entre la neurotransmisión glutamatérgica en NAS y la esquizofrenia (Gargiulo y Landa de Gargiulo, 2014). En esta revisión consideramos relevante el hecho de que se vincula una función afectada en las psicosis esquizofrénicas con un sistema de neurotransmisión y un núcleo cerebral en un modelo traslacional. De este modo se asigna aquí una fisiopatogenia posible a este trastorno presente en las psicosis esquizofrénicas.

Referencias

- Arias Horcajadas, F., Dávila Píriz, J. R., Parra González, A., Sánchez Romero, S., Sánchez-Morla, E., Ampuero Sánchez, I., & Ramos Atance, J. A. (2023). Cannabinoid receptor type 2 gene is associated with comorbidity of schizophrenia and cannabis dependence and fatty acid amide hydrolase gene is associated with cannabis dependence in the Spanish population. *Adicciones*, 35(1), 33-46. <https://doi.org/10.20882/adicciones.1587>
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. En K. W. Spence & J. T. Spence (Eds.), *Psychology of Learning and Motivation. Advances in Research and Theory* (Vol. 2, pp. 89-195). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60422-3](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60422-3)
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American*, 225(2), 82-90. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0871-82>
- Baiardi, G., Ruiz, A. M., Beling, A., Borgonovo, J., Martínez, G., Landa, A. I., Sosa, M. A., & Gargiulo, P. A. (2007). Glutamatergic ionotropic blockade within accumbens disrupts working memory and might alter the endocytic machinery in rat accumbens and prefrontal cortex. *J Neural Transm (Vienna)*, 114(12), 1519-1528. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0776-7>
- Baddeley, A. D. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559. <https://doi.org/10.1126/science.1736359>
- Baddeley, A. D. (2021). Developing the Concept of Working Memory: The Role of Neuropsychology. *Arch Clin Neuropsychol*, 36(6), 861-873. <https://doi.org/10.1093/arclin/acab060>
- Baddeley, A. & Hitch, G. (1974). Working memory. En G. A. Brower, *The psychology of learning and motivation* (vol. 8, pp. 47-89). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1)
- Ballesteros, S. (2014). La atención selectiva modula el procesamiento de la información y la memoria implícita. *Acción Psicológica*, 11(1), 7-20. <https://doi.org/10.5944/ap.11.1.13788>
- Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The Journal of General Psychology*, 39(1), 15-22. <https://doi.org/10.1080/00221309.1948.9918159>
- Blair, C. (2017). Educating executive function. *Wiley Interdisciplinary Reviews Cognitive Science*, 8(1-2), e1403. <https://doi.org/10.1002/wcs.1403>
- Craik, F. I. M. & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11(6), 671-684. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(72\)80001-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(72)80001-X)
- Cristofori, I., Cohen-Zimmerman, S., & Grafman, J. (2019). Executive functions. *Handbook of Clinical Neurology* (vol. 163, pp. 197-219). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2>

- D'Souza, D. C., DiForti, M., Ganesh, S., George, T. P., Hall, W., Hjorthøj, C., Howes, O., Keshavan, M., Murray, R. M., Nguyen, T. B., Pearson, G. D., Ranganathan, M., Selloni, A., Solowij, N., & Spinazzola, E. (2022). Consensus paper of the WFSBP task force on cannabis, cannabinoids and psychosis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 23(10), 719-742. <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2038797>
- Dudchenko, P. A. (2004). An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(7), 699-709. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.002>
- Emond, V., Joyal, C., & Poissant, H. (2009). Neuroanatomie structurelle et fonctionnelle du trouble déficitaire d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) [Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)]. *L'Encéphale*, 35(2), 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2008.01.005>
- Ferretti, V., Sargolini, F., Oliverio, A., Mele, A., Rouillet, P. (2007). Effects of intra-accumbens NMDA and AMPA receptor antagonists on short-term spatial learning in the Morris water maze task. *Behavioral Brain Research*, 179(1), 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.01.009>
- Fiske, A. & Holmboe, K. (2019). Neural substrates of early executive function development. *Developmental Review*, 52, 42-62. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2019.100866>
- Friedman, D., Nessler, D., Johnson, R., Jr., Ritter, W., & Bersick, M. (2007). Age-related changes in executive function: an event-related potential (ERP) investigation of task-switching. *Aging Neuropsychology and Cognition*, 15(1), 95-128. <https://doi.org/10.1080/13825580701533769>
- Friedman, N. P. & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, 86, 186-204. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.023>
- Gargiulo, P. Á. & Landa De Gargiulo, A. I. (2014). Glutamate and modeling of schizophrenia symptoms: review of our findings: 1990-2014. *Pharmacological Reports*, 66(3), 343-52. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.03.010>
- Grace, A. A. (2000). Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Research Review*, 31(2-3), 330-341. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00049-1](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00049-1)
- Hartman, M., Steketee, M. C., Silva, S., Lanning, K., & Andersson, C. (2003). Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: the role of working memory. *Schizophrenia Research*, 63(3), 201-217. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00353-5](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00353-5)
- Huang, L.-C., Lin, S.-H., Tseng, H.-H., Chen, K. C., Abdullah, M., & Yang, Y. K. (2023). Altered glutamate level and its association with working memory among patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS): a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Psychological Medicine*, 53(7), 3220-3227. <https://doi.org/10.1017/S003329172100533X>
- Kebir, O. & Tabbane, K. (2008). La mémoire de travail dans la schizophrénie: revue de la

- littérature [Working memory in schizophrenia: a review]. *L'Encéphale*, 34(3), 289-298. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2006.12.008>
- Kent, P. L. (2016). Working Memory: A Selective Review. *Applied Neuropsychology: Child*, 5(3), 163-72. <https://doi.org/10.1080/21622965.2016.1167491>
- Kirschmann, E. K., Pollock, M. W., Nagarajan, V., Torregrossa, M. M. (2017). Effects of Adolescent Cannabinoid Self-Administration in Rats on Addiction-Related Behaviors and Working Memory. *Neuropsychopharmacology*, 42(5), 989-1000. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.178>
- Kirschmann, E. K., Pollock, M. W., Nagarajan, V., Torregrossa, M. M. (2019). Development of working memory in the male adolescent rat. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 37, 100601. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.11.003>
- Klatzky, R. L. (1980). *Human Memory: Structures and Processes* (2da edición). Freeman.
- Lopera Restrepo, F. (2008). Funciones Ejecutivas: Aspectos Clínicos. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias (Revista NNN)*, 8(1), 59-76. <http://revistaneurociencias.com/index.php/RNNN/article/view/222>
- López, M. (2011). Working memory and learning: Contributions of Neuropsychology. *Cuadernos de Neuropsicología*, 5(1), 25-47. <http://www.cnps.cl/index.php/cnps/article/view/115>
- Luria, A. R. (1968). *The mind of a Mnemonist*. Basic Books.
- Malmberg, K. J., Raaijmakers, J. G. W., & Shiffrin, R. M. (2019). 50 years of research sparked by Atkinson and Shiffrin (1968). *Memory & Cognition*, 47(4), 561-574. <https://doi.org/10.3758/s13421-019-00896-7>
- McCarthy, R. A. & Warrington, E. K. (1990). *Cognitive Neuropsychology: A clinical introduction* (pp. 275-295). Academic Press.
- Mestrović, A. H., Palmović, M., Bojić, M., Treselj, B., & Nevajda, B. (2012). Electrophysiological correlates activated during the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *Collegium Antropologicum*, 36(2), 513-520.
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Miyake, A. & Friedman, N. P. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8-14. <https://doi.org/10.1177/0963721411429458>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D.C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 12(2), 241-268. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5>

- Ochoa Angrino, S. & Cruz Panesso, I. (2007). Wisconsin Card Sorting Test en el estudio del déficit de atención con hiperactividad, trastornos psiquiátricos, autismo y vejez. *Universitas Psychologica*, 6(3), 637-648. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-92672007000300015&lng=en&tlng=es.
- Papalia, D. E. & Wendkos-Olds, S. (1987). *Psicología* (pp. 205-243). McGraw-Hill.
- Park, S. & Gooding, D. C. (2014). Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophrenia Research: Cognition*, 1(3), 127-136. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.09.005>
- Peterson, L. & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. *Journal of Experimental Psychology*, 58(3), 193-198. <https://doi.org/10.1037/h0049234>
- Repovš, G. & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, 139(1), 5-21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.12.061>
- Schacter, G. B., Yang, C. R., Innis, N. K., & Mogenson, G. J. (1989). The role of the hippocampal-nucleus accumbens pathway in radial-arm maze performance. *Brain Research*, 494(2), 339-49. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90602-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90602-1)
- Scheel-Kruger, J. & Willner, P. (1991). The mesolimbic system: Principles of operation. En P. Willner & J. Scheel-Kruger (Eds.), *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action* (pp.559-597). Wiley.
- Schroeder, U., Schroeder, H., Schwegler, H., & Sabel, B. A. (2000). Neuroleptics ameliorate phencyclidine-induced impairments of short-term memory. *British Journal of Pharmacology*, 130(1):33-40. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703171>
- Sperling, G. (1960). The information available in brief visual presentations. *Psychological Monographs: General and Applied*, 74(11), 1-29. <https://doi.org/10.1037/h0093759>
- Vallejo-Reyes, F. (2019). Evaluación de la Función Ejecutiva en Usuarios con Dependencia de Pasta Base de Cocaína Mediante una Batería Neuropsicológica. *Psyche*, 28(1), 1-17. <https://doi.org/10.7764/psykhe.28.1.1111>
- Verdejo-García, A. & Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, 22(2), 227-235. <https://www.psicothema.com/pdf/3720.pdf>
- Wilson, J., Freeman, T. P., & Mackie, C. J. (2019). Effects of increasing cannabis potency on adolescent health. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 3(2), 121-128. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30342-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30342-0)