
EVOLUCIÓN DE LA MEMORIA EPISÓDICA

TIMOTHY A. ALLEN¹
NORBERT J. FORTIN¹

ABSTRACT. One prominent view holds that episodic memory emerged recently in humans and lacks a “(neo)Darwinian evolution” [Tulving E (2002) *Annu Rev Psychol* 53:1-25]. Here, we review evidence supporting the alternative perspective that episodic memory has a long evolutionary history. We show that fundamental features of episodic memory capacity are present in mammals and birds and that the major brain regions responsible for episodic memory in humans have anatomical and functional homologs in other species. We propose that episodic memory capacity depends on a fundamental neural circuit that is similar across mammalian and avian species, suggesting that protoepisodic memory systems exist across amniotes and, possibly, all vertebrates. The implication is that episodic memory in diverse species may primarily be due to a shared underlying neural ancestry, rather than the result of evolutionary convergence. We also discuss potential advantages that episodic memory may offer, as well as species-specific divergences that have developed on top of the fundamental episodic memory architecture. We conclude by identifying possible time points for the emergence of episodic memory in evolution, to help guide further research in this area.

KEYWORDS. Animal models, hippocampus, prefrontal cortex, parahippocampal region, entorhinal cortex.

En los humanos, la memoria episódica se definió como la capacidad de recordar experiencias específicas, como si uno fuera a “viajar mentalmente en el tiempo” para volver a experimentar eventos individuales (Tulving 2002 y 1972). Aun cuando una perspectiva famosa sostiene que la memoria episódica es únicamente humana (Tulving 2002; Tulving y Markowitsch 1998), la evidencia acumulada indica que los pájaros y los roedores muestran una capacidad de memoria que satisface los criterios conductuales de la memoria episódica (Clayton, et al. 2003; Eichenbaum, et al. 2005; Crystal 2010). ¿Esta evidencia supone que la capacidad de memoria episódica se conserva fundamentalmente en especies aviares y mamíferas?, ¿o sugiere que la capacidad de memoria “tipo episódica” (*episodic-like memory capa-*

¹Center for the Neurobiology of Learning and Memory, Department of Neurobiology and Behavior, University of California, Irvine, CA 92697. / norbert.fortin@uci.edu / TAA y NJF escribieron el artículo.

city) se desarrolló de manera independiente en algunas especies y por consiguiente, es resultado de una evolución convergente? Es de mencionar que estas importantes preguntas no se pueden responder concentrándonos sólo en el comportamiento porque es difícil, y tal vez imposible, distinguir entre capacidades de memoria homólogas y análogas. Aquí, nuestro objetivo es arrojar luz sobre la evolución potencial de la memoria episódica. Vamos más allá de los esfuerzos previos al integrar evidencia conductual de las especies con un análisis comparativo de la neurobiología y de los mecanismos neuronales que subyacen en la capacidad de memoria episódica. También discutimos las funciones potenciales de la memoria episódica en un contexto evolutivo, así como las divergencias específicas de las especies (*species-specific divergences*).

CAPACIDAD DE MEMORIA EPISÓDICA A TRAVÉS DE LAS ESPECIES

La memoria episódica se refiere al recuerdo de experiencias personales específicas. Aun cuando esta definición es precisa, no captura el considerable desafío asociado con la distinción entre memoria episódica y otras capacidades de memoria. Un error común es asumir que un solo ensayo en el aprendizaje es criterio suficiente para la capacidad de memoria episódica. Esto no es el caso, ya que las memorias no episódicas se pueden formar después de una sola exposición [p.e., la familiaridad o la aversión condicionada al sabor (Clayton, et al. 2003; Morris 2001; Eichenbaum, et al. 2005)]. En esta sección consideramos los principales enfoques usados para definir y demostrar la capacidad de memoria episódica a través de las especies.

Mediciones subjetivas de la recuperación episódica

Dado que el concepto de memoria episódica se estudió por primera vez en psicología cognitiva, un enfoque es definirla en términos de la experiencia subjetiva asociada con la recuperación episódica. En especial, Tulving (2002) propuso que la recuperación episódica involucra la habilidad de “viajar mentalmente en el tiempo” para volver a experimentar eventos específicos, una capacidad que requiere un sentido del yo (*self*), del tiempo subjetivo y de una conciencia autoconsciente [conciencia de haberse percatado de que la experiencia ocurrió en el pasado]. Aunque esta definición puede capturar los aspectos fenomenológicos asociados con la memoria episódica en los humanos, depende por completo de los reportes verbales de las experiencias mentales subjetivas. Debido a que esta definición de memoria episódica descarta la investigación en animales, la hipótesis de que esta capacidad es únicamente humana carece de falsación (*falsifiability*). La ausencia de medidas objetivas para la memoria episódica tampoco nos conduce a una investigación científica rigurosa en

los estudios humanos. Un acercamiento más productivo para definir la memoria episódica es identificar los rasgos fundamentales que se pueden medir experimentalmente.

Características operativas del receptor

El objetivo principal del enfoque de características operativas del receptor (COR) es usar los análisis de detección de señales para caracterizar el desempeño de la memoria de reconocimiento. De manera más específica, este método se puede usar para cuantificar objetivamente las aportaciones relativas de la recuperación episódica *versus* familiaridad en una tarea de memoria de reconocimiento. Aunque en su origen este enfoque se desarrolló para estudios humanos, se adaptó con éxito en roedores y ofreció evidencia contundente de que los roedores tienen procesos de recuperación y de familiaridad similares a los de los humanos (Fortin, et al. 2004). Sin embargo, se requieren esfuerzos considerables para ajustar los parámetros experimentales (p.e., sesgos de respuesta) para cada especie. Por lo tanto, aun cuando este planteamiento tiene varias ventajas (para una revisión más extensa, véase Eichenbaum, et al. 2007 y Eichenbaum, et al. 2010) es poco probable que se pueda aplicar de manera amplia a través de las especies.

Memoria para "eventos en contexto"

El enfoque de eventos-en-contexto aprovecha el hecho de que en el sistema de memoria episódica, la información sobre eventos específicos está ligada a los contextos espaciales, temporales y situacionales en los que ocurrieron (Tulving 1972; Mishkin, et al. 1997; Clayton y Dickinson 1998). Sobre la base de esta definición operativa, las demostraciones de que los animales pueden recordar eventos en contexto (Clayton y Dickinson 1998; Fortin, et al. 2002; Babb y Crystal 2006) ofrecieron evidencia convincente de que las propiedades fundamentales de la memoria episódica están presentes en no humanos. Esta capacidad se suele denominar tipo-episódica (*episodic-like*) para enfatizar que, aunque no aborda los aspectos fenomenológicos asociados con la memoria episódica humana, satisface tres criterios clave de comportamiento (Clayton, et al. 2003):

- i) Contenido: El individuo recuerda información sobre el evento ("qué") y su contexto de ocurrencia. (p.e., "dónde" o "cuándo" sucedió).
- ii) Estructura: La información sobre el evento y su contexto se integra en una sola representación.
- iii) Flexibilidad: La memoria se puede expresar para apoyar comportamientos adaptativos en situaciones nuevas.

Estos criterios han proporcionado un marco teórico sólido en las pruebas de comportamiento de memoria episódica. Es importante señalar que

usualmente los criterios se satisfacen al usar evidencia convergente de múltiples estudios, ya que es poco práctico aplicarlos todos en cada experimento. Aquí examinamos los tres enfoques principales utilizados para estudiar la memoria para eventos en contexto: (i) “qué-dónde-cuándo”, (ii) “qué-dónde” y (iii) “qué-cuándo”. Los requisitos para los distintos contenidos de estos modelos dan la oportunidad de investigar diferentes aspectos de la capacidad de memoria episódica.

Memoria para qué-dónde-cuándo. Un influyente modelo de memoria episódica animal sacó provecho de la conducta natural de los charas (*Aphelocoma californica*, en inglés: *scrub jays*), que consiste en esconder alimentos. En un modelo ingenioso, Clayton y Dickinson (1998) demostraron que los charas podían recordar qué comida habían almacenado (gusanos o maníes), así como dónde (la ubicación en la jaula) y cuándo (4 o 124 horas antes) la habían escondido, y de este modo, se satisfizo por completo el criterio de contenido. Evidencia similar sobre la memoria “qué-dónde-cuándo” se ha reportado para otras especies de pájaros, incluyendo córvidos [urracas (Zinkivskay, et al. 2009)] y no córvidos [carboneros de cabeza negra (*Poecile atricapilla*, en inglés: *black-capped chickadees*) (Feeney, et al. 2009)]. Este enfoque también se ha adaptado para muchas especies de mamíferos, incluyendo ratas (Babb y Crystal 2006; Ergorul y Eichenbaum 2004; Eacott, et al. 2005; Kart-Teke, et al. 2006), ratones (Dere, et al. 2005), meteoros de prado (*Microtus pennsylvanicus*, en inglés *meadow voles*) (Ferkín, et al. 2008), cerdos (Kouwenberg, et al. 2009), primates no humanos (Hoffman, et al. 2009; Martin-Ordas, et al. 2010) y humanos (Holland y Smulders 2011; Hayne e Imuta 2011). Es importante señalar que los criterios de estructura y flexibilidad han sido mucho menos investigados que el criterio de contenido, así que queda por determinar si todas esas especies cumplirán con los tres criterios de comportamiento. Por ahora, hay evidencia para la integración “qué-dónde-cuándo” (el criterio de estructura) en pájaros (Clayton, et al. 2001), roedores (Ergorul y Eichenbaum 2004) y primates (Hoffman, et al. 2009). La evidencia para el criterio de flexibilidad proviene de la demostración de que la memoria “qué-dónde-cuándo” se puede actualizar con nueva información [pájaros (Clayton y Dickson 1999; Clayton, et al. 2003); roedores (Babb y Crystal 2006)], y que se puede expresar de manera espontánea [i.e., sin entrenamiento o en respuesta a pruebas inesperadas; pájaros (Singer y Zentall 2007); roedores (Kart-Teke, et al. 2006; Dere, et al. 2005)]. Aunque este enfoque ha sido trascendental al guiar el desarrollo de un gran número de modelos de memoria episódica animal, también tiene sus limitaciones. En particular, el criterio de contenido es muy rígido al requerir memoria para el “qué, el dónde y el cuándo”. Por un lado, este es un aspecto positivo del modelo, ya que estableció un umbral muy alto para la primera demostración convincente del comportamiento de la memoria episódica en animales. Por el otro, este criterio

puede ser demasiado restrictivo. De hecho, no hay evidencia clara de que todas las memorias episódicas contienen los tres tipos de información. Por lo tanto, se deben considerar episódicas otras formas de memoria de eventos-en-contexto como las memorias que implican un subgrupo de dos (p.e., “qué-dónde”), otros tipos de información contextual [p.e., contexto interno (Kennedy y Shapiro 2004)], o posibles asociaciones “dónde-cuándo” [no el componente “qué” (Mankin, et al. 2012)].

Memoria para qué-dónde. Este enfoque se centra en el recuerdo del contexto espacial de la memoria episódica, la habilidad para recordar dónde ocurrieron eventos específicos. Es importante señalar que esta capacidad no corresponde simplemente a la memoria espacial (memoria del “dónde”), ya que requiere que los animales recuerden asociaciones “qué-dónde” específicas (i.e., elementos específicos en lugares específicos). En estos modelos el componente “qué” se refiere a la presentación de un elemento específico (p.e., olor, objeto). El componente “dónde” varía de acuerdo con la especie, de manera típica se refiere a un lugar específico en un contexto para los estudios con roedores, o a una ubicación específica en una pantalla (o una escena visual compleja) para estudios con primates. Las tareas que involucran asociaciones objeto-lugar se han usado ampliamente en ratas (p.e., Gilbert y Kesner 2002 y 2003; Day, et al. 2003; Rajji, et al. 2006) y en primates no humanos [p.e., asociaciones objeto-escena (Gaffan 1994)], en particular para estudiar las bases neuronales de la memoria episódica. Los modelos que dependen de preferencias espontáneas, que no requieren entrenamiento, también se han desarrollado (p.e., Dix y Aggleton 1999). Una revisión más detallada de los enfoques “qué-donde”, incluyendo su uso como pruebas preclínicas para evaluar la función cognitiva en modelos animales de envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer está disponible en otro sitio (Snigdha, et al. 2013).

Memoria para qué-cuándo. Este enfoque requiere que los sujetos recuerden el contexto temporal en el cual ocurrieron eventos específicos, un rasgo definitorio de la memoria episódica (Tulving 2002 y 1972). Hay distintas formas de memoria para cuando ocurren los eventos, incluyendo la memoria para el orden de los eventos en una secuencia, la memoria para recordar hace cuánto tiempo ocurrieron los eventos y la memoria para recordar el momento del día en que se llevó a cabo el evento (Crystal 2010; Friedman 1993; Roberts 2002; Eichenbaum y Fortin 2003; Eacott e Easton 2010). La gran mayoría de los estudios se han enfocado en la memoria para el orden de eventos, que refleja la capacidad de la memoria episódica de conservar el “flujo de los eventos” como ocurrieron en la experiencia (Tulving 2002 y 1972). El modelo típico implica la presentación de una secuencia de elementos (p.e., olores, objetos), seguida de una elección entre dos de los elementos presentados. La memoria para el orden se expresa al seleccionar (p.e., Fortin, et al. 2002 y Kesner, et al. 2002), o de

manera preferente, al explorar (p.e., Hannesson, et al. 2004), el elemento que apareció primero en la secuencia. Es importante destacar que la información del contexto espacial es irrelevante para la actuación. Este enfoque básico se ha usado en roedores (Fortín, et al. 2002, Kesne, et al. 2002), y se han desarrollado enfoques parecidos para primates no humanos (Petrides 1995; Naya y Suzuki 2011; Templer y Hampton 2013) y humanos (Kumaran 2006; Lehn, et al. 2009; Ross, et al. 2009). En especial, la *NIH Toolbox Cognition Battery* propone un paradigma “qué-cuándo”, que requiere de memoria para la secuencia de eventos imaginados como nueva medida estándar para la capacidad de memoria episódica en humanos (para un revisión, véase Snigdha, 2013 y Weintraub, et al. 2013).

Resumen de sección

La evidencia que revisamos sugiere de manera contundente que las propiedades centrales de la memoria episódica están presentes en los mamíferos así como en varias especies de pájaros. Aunque el método COR tiene varias ventajas, la memoria para el enfoque de eventos-en-contexto es más práctica y se usa más ampliamente. Por ello, este último es más indicado para examinar la capacidad de memoria episódica entre las especies y para ofrecer luz sobre su evolución. Los paradigmas qué-dónde-cuándo tienen el criterio de comportamiento más estricto y por ello, son más adecuados para determinar si una especie dada tiene capacidad de memoria episódica. En contraste, los paradigmas que se centran en aislar una forma específica de la información contextual (p.e., “qué-dónde”, “qué”, “cuándo”) son prometedores para investigar los tipos de información contextual básica para las memorias episódicas, así como para elucidar su substrato neurobiológico crítico (ver más adelante). Pese a que ninguna definición o enfoque es posible que capture todos los rasgos de la memoria episódica, la evidencia convergente desde estos enfoques operativos ha fomentado, en gran medida, nuestro entendimiento de la memoria episódica a través de la filogenia.

ESTRUCTURAS IMPORTANTES DEL CEREBRO PARA LA MEMORIA EPISÓDICA

Los estudios de pacientes neurológicos y la neuroimagen funcional en humanos han mostrado que la memoria episódica depende de manera fundamental de la integridad del hipocampo (Tulving y Markowitsch 1998; Vargha-Khadem, et al. 1997; Eichenbaum y Fortin 2005), pero también implica una gran red de áreas corticales, que incluye la región parahipocampal adyacente y la corteza prefrontal (Cabeza y Jacques 2007; Schacter, et al. 2007). En esta sección revisamos evidencia anatómica y funcional básicas para determinar el grado en que estas estructuras se conservan en los mamíferos y en los pájaros.

Hipocampo

El hipocampo se ha identificado en muchas especies, incluyendo una gran variedad de mamíferos (Insausti 1993; Manns y Eichenbaum 2006), pájaros (Székely 1999; Atoji y Wild 2006), reptiles [corteza media (Rodríguez, et al. 2002)] y peces teleosteos [telencéfalo dorsolateral (Rodríguez, et al. 2002, Broglio, et al. 2005)]. Las evidencias neurológicas y funcionales sugieren de manera contundente que el hipocampo es una estructura homóloga en las especies.

En los mamíferos, el hipocampo se conserva extraordinariamente a través de las especies, incluyendo humanos, primates no humanos, cerdos, roedores y murciélagos (Insausti 1993; Manns y Eichenbaum 2006). La citoarquitectura se puede identificar fácilmente por las densas capas de cuerpos celulares pegados que forman las subregiones hipocampales, incluyendo el subículo (*subiculum*), el giro dentado (*dentate gyrus*) y los campos del cuerno de Ammón (CA, *Cornu Ammonis*) (Manns y Eichenbaum 2006; Amaral y Witter 1989; van Strien, et al. 2009) (Fig. 1) (Véase www.pnas.org/content/110/supplement-2/10378/F1). Las principales entradas (*inputs*) al hipocampo se originan de la corteza entorrinal y hacen sinapsis en todo los subcampos. Dentro del hipocampo, el giro dentado se proyecta hacia el CA3 a través conexiones de fibras musgosas (*mossy fiber*). El CA3 se proyecta hacia sí mismo mediante conexiones recurrentes, así como hacia el CA1, mediante los colaterales de Schaffer. Las principales salidas del hipocampo tienen su origen en el CA1 y el subículo, y terminan en la corteza entorrinal (para un recuento completo del circuito hipocampal, véase van Strien, et al. 2009). Además, una característica anatómica importante del hipocampo de los mamíferos es una conexión con el *septum*, que se conserva en todos los mamíferos. La función del hipocampo también se conserva bien a través de las especies de mamíferos. De hecho, el hipocampo es crucial para la memoria espacial en ratas (revisado en O'Keefe y Nadel 1978), primates no humanos (Banta y Lavenex 2009) y humanos (Burgess, et al. 2002). Es más, los estudios neurofisiológicos han identificado neuronas hipocampales que codifican lugares específicos en determinado entorno (células de lugar) en roedores (O'Keefe y Dostrovsky 1971; Wilson y McNaughton 1993; Knierim, et al. 2006), primates no humanos (Nishijo, et al. 1997; Matsumura, et al. 1999) y humanos (Ekstrom, et al. 2003), así como en murciélagos (Yartsev, et al. 2011).

Los pájaros también tienen un hipocampo, que surge del mismo origen de desarrollo como el de los mamíferos (Székely 1999; Atoji y Wild 2006; Rattenborg y Martínez-González 2011). Al igual que en los mamíferos, la trayectoria *hipocampal-septal* es un rasgo importante del hipocampo aviar (Rattenborg y Martínez-González 2011; Atoji y Wild 2004). Las subregiones hipocampales aviares no son visualmente evidentes (Fig. 1) pero aún así, muestran homologías con las de los mamíferos. Atoji y Wild (2006),

basándose en la conectividad anatómica, observaron que la zona dorso-medial del hipocampo es similar al subículo de los mamíferos y a las regiones CA, mientras que la capa en forma de V en la porción ventromedial es similar al giro dentado de los mamíferos. Sin embargo, todavía hace falta consenso en las homologías exactas de las subregiones hipocampales (Székely 1999; Atoji y Wild 2006; Rattenborg y Martínez-González 2011). Las neuronas en el hipocampo aviar también muestran distintos campos de lugar (*place fields*) (revisado en Bingman y Sharp 2006), y las lesiones en el hipocampo aviar alteran en específico los recuerdos espaciales (Colombo, et al. 1997; Gagliardo, et al. 1999; Hampton y Shettleworth 1996). Destaca que las lesiones del hipocampo afectan de la misma manera los recuerdos espaciales en tortugas y peces dorados (*goldfish*) (Rodríguez, et al. 2002), evidencia adicional de que estas similitudes funcionales son resultado de un ancestro neurobiológico de mucho tiempo.

Región parahipocampal

En los mamíferos, la marca distintiva de la conectividad cortico-hipocampal es la existencia de estructuras corticales asociativas que sirven como una interfase entre el hipocampo y el resto de la neocorteza. Estas regiones asociativas comprenden la corteza entorrinal, la corteza perirrinal y la corteza parahipocampal [corteza postrinal en los roedores (Furtak, et al. 2007)], las cuales en conjunto se les denomina región parahipocampal (Fig. 1). Hay dos vías principales de procesamiento de información dentro de la región parahipocampal (Fig. 2A). La trayectoria “qué”, que se compone de la corteza perirrinal y entorrinal lateral, es importante para procesar y representar los rasgos de los objetos o elementos específicos. En los roedores y en los primates, este sistema recibe información de todas las modalidades sensoriales (Furtak, et al. 2007; Lavenex y Amaral 2000; Suzuki y Amaral 2004), es clave para la memoria de objetos (Brown y Aggleton 2001; Squire, et al. 2004; Feinberg, et al. 2012) y contiene neuronas que responden a objetos específicos (Naya y Suzuki 2011; Allen, et al. 2007; Deshmukh, et al. 2012; Fried, et al. 2002). La segunda vía procesa la información sobre el “dónde” y se compone de la corteza parahipocampal/postrinal y de la corteza entorrinal medial. Este sistema recibe principalmente información visuo-espacial (Furtak, et al. 2007; Suzuki y Amaral 2004). De acuerdo con el papel en el procesamiento de la información acerca del “dónde”, las neuronas de una subregión de la corteza entorrinal medial se disparan en un patrón de rejilla triangular mientras los animales exploran el entorno [células de red (Fyhn, et al. 2004)]. La evidencia de estas células se ha reportado en roedores (Fyhn, et al. 2004), primates no humanos (Killian, et al. 2012) y humanos (Doeller, et al. 2010), así como en murciélagos (Yartsev, et al. 2011). Aun cuando existen diferencias entre las especies en la información que se procesa por estas dos vías, la distinta información

que se segrega se conserva en las ratas, los primates no humanos y en los humanos (Eichenbaum, et al. 2007; Suzuki y Amaral 2004; Burwell 2000).

En los pájaros, las principales entradas y salidas del hipocampo tienen su origen en el área parahipocampal (Atoji y Wild 2006) (Figs. 1 y 2B). Las aferencias al área parahipocampal surgen de distintos lugares, incluyendo la cresta ventricular dorsal (*dorsal ventricular ridge*) y el hiperpalio (*hyperpallium*). Sus eferencias se proyectan de regreso a las mismas estructuras y la capa en forma de V y a la región triangular del hipocampo aviar. Por ello, el hipocampo aviar tiene acceso a la información de todas las modalidades a través del área parahipocampal (Atoji y Wild 2006), muy parecido al sistema de los mamíferos. Sin embargo, no se sabe si la subregión dorsolateral y la subregión dorsomedial del área parahipocampal están involucradas en los flujos de información segregados. Al igual que en la corteza entorrinal medial de los mamíferos, se han observado células tipo-rejilla cerca del hipocampo aviar, aunque su localización exacta aún no es clara (Bingman y Sharp 2006).

Para resumir, queda por determinar en qué medida son homólogas la región parahipocampal de los mamíferos y el área parahipocampal aviar. Es claro, sin embargo, que hay similitudes en el circuito de organización y en las funciones de estas regiones a través de los mamíferos y las aves, y en especial entre los mamíferos.

Corteza prefrontal

El tamaño de la corteza prefrontal varía mucho entre los mamíferos, en particular entre los primates y los roedores (Fig. 1), pero existe evidencia contundente sobre la correspondencia anatómica y funcional a través de las especies (Kesner 1998; Brown y Bowman 2002; Uylings, et al. 2003). La corteza prefrontal recibe información de la mayoría de las áreas corticales de asociación y se proyectan firmemente hacia las regiones cortical y subcortical motoras, lo que sugiere que juega un papel clave en la representación y en la ejecución de las acciones (Fuster 2001; Goldman-Rakic 1996) (Fig. 2A). La corteza prefrontal también se conecta con el hipocampo por una vía directa del CA1 (Verwer, et al. 1997) y por conexiones indirectas a través de la región parahipocampal (Furtak, et al. 2007; Lavenex y Amaral 2000). Es importante destacar que las neuronas prefrontales individuales muestran actividad relacionada con el retraso (*delay-related*) en primates no humanos (revisado en Fuster 2001; Goldman-Rakic 1996) y en roedores (Jung, et al. 1998), actividad que puede contribuir en la memoria de trabajo, el razonamiento deductivo y en las habilidades de toma de decisiones. Estos hallazgos son consistentes con la visión de que la corteza prefrontal es la principal región ejecutiva del cerebro, una estructura particularmente importante para relacionar la percepción, la memoria y la acción (Fuster 2001; Goldman-Rakic 1996).

Los pájaros también tienen una región ejecutiva que se cree es similar a la corteza prefrontal de los mamíferos, que se denomina *nidopallium caudolaterale* (Güntürkün 2005; Herold, et al. 2011). El *nidopallium caudolaterale* se proyecta directamente a las regiones motoras y tiene acceso indirecto al hipocampo a través del área parahipocampal (Güntürkün 2005) (Fig. 2B). La actividad neuronal relacionada con el retraso también se ha observado en las neuronas individuales del *nidopallium caudolaterale* (Rose y Colombo 2005). Sin embargo, es importante mencionar que, a pesar de estas similitudes con la corteza prefrontal de los mamíferos, el *nidopallium caudolaterale* no es homólogo a su contraparte en los mamíferos [i.e., las similitudes se deben a la evolución convergente (Rose y Colombo 2005)].

Resumen de sección

En suma, el hipocampo, la región parahipocampal y la corteza prefrontal forman un sistema neuronal, el cual se cree que subyace las capacidades de memoria episódica en los humanos, aunque esta neurobiología básica no es única en ellos. Una gran cantidad de evidencia muestra que este circuito está presente en los mamíferos y que existe un circuito comparable en el cerebro aviar. Es interesante que las regiones que son homólogas al hipocampo también existen en reptiles y en peces óseos (teleósteos). Al considerar la larga historia evolutiva y las similitudes estructurales, parece razonable proponer la hipótesis de que el circuito de la memoria episódica humana comparte con otros mamíferos, y es posible que también con los pájaros, un protosistema de memoria episódica ancestral.

MECANISMOS NEURONALES QUE SUBYACEN A LA MEMORIA EPISÓDICA

La memoria episódica en los mamíferos depende del hipocampo, de la región parahipocampal y de la corteza frontal. Sin embargo, hasta hace poco no era claro cómo esta red de estructuras podía dar lugar a la memoria episódica. De hecho, en años recientes se ha progresado de manera considerable para entender el aporte particular de cada estructura, así como la naturaleza de sus relaciones funcionales. Aquí, describimos un modelo que se deriva principalmente de estudios en roedores y primates, resumiendo el mecanismo neuronal que se cree que es el que apoya la codificación y la expresión de las memorias episódicas en los mamíferos (Fig. 2A).

Procesamiento de información sobre eventos y elementos del contexto

Después de que los receptores sensitivos y el núcleo talámico procesan la información del mundo externo, esta información llega a las áreas sensitivas primarias de la neocorteza. Luego, una jerarquía de áreas corticales de asociación procesa esta información a niveles cada vez mayores de comple-

alidad y abstracción, que culmina en representaciones multimodales. Esta información se canaliza a la región parahipocampal, que media la comunicación entre la neocorteza y el hipocampo (McClelland y Goddard 1996).

El procesamiento de información sobre el “qué” (p.e., estímulo, elementos) y el “dónde” en general, se segrega en flujos paralelos. Esta segregación funcional se mantiene en la región parahipocampal (Eichenbaum, et al. 2007; Lavenex y Amaral 2000, Burwel 2000): el área perirrinal y el área entorrinal lateral juegan un papel fundamental en la memoria de elementos (“qué”) mientras que el área postrinal y el área entorrinal medial son importantes para la memoria de información contextual (“dónde”). En contraste, las bases neuronales de la memoria para el “dónde” se comprende mucho menos. No obstante, el hipocampo podría jugar un papel importante en el procesamiento de la información sobre el “dónde” bajo condiciones específicas (Meck, et al. 1984). Esta capacidad en general se cree que depende de otras estructuras corticales y subcorticales [p.e., el cuerpo estriado (Buhusi y Meck 2005)].

Integración de evento e información del contexto

Antes de que la información llegue al hipocampo, la información sobre el “qué”, el “dónde” o el “cómo” de los eventos individuales todavía no está integrada en una única representación, y por ello, no satisface el criterio de estructura de la memoria episódica. La memoria episódica requiere de la integración, de la representación de un solo evento con la información contextual distintiva, y es este proceso el que fundamentalmente depende del hipocampo (para mecanismos posibles, véase Buzsáki y Moser 2013).

Integración qué-dónde. Los estudios en roedores (Gilbert y Kesner 2002 y 2003; Day, et al. 2003; Rajji, et al 2006) y en primates (Gaffan 1994) muestran que el hipocampo juega un papel vital en la formación específica de asociaciones elemento-lugar. Es importante decir que la distribución espacial, es de hecho bien aprendida en estos modelos así que las deficiencias después de las lesiones en el hipocampo no se pueden atribuir únicamente al deterioro en el procesamiento de la información del “dónde”. De la misma manera, los déficits no se pueden atribuir a una deficiencia en el procesamiento de la información del “qué”, ya que esta capacidad es normal en animales con daño en el hipocampo (Fortin, et al. 2002; Gilbert y Kesner 2002; Feinberg, et al. 2012). La integración de la información del “qué-dónde” también se puede demostrar en las propiedades codificadoras de las neuronas individuales del hipocampo. El estudio de Wood, et al. (1999) mostró que distintos subgrupos de neuronas codifican de manera selectiva la información sobre el “qué” (p.e., un olor específico) y el “dónde” (p.e., un lugar específico), mientras que otros codifican agrupaciones “qué-dónde” específicas (un olor particular en un lugar específico). Estudios más recientes han mostrado que la emergencia de la codificación

“qué-dónde” se asemeja al aprendizaje de las asociaciones elemento-lugar (Komorowski, et al. 2009; Kim, et al. 2011). Aun cuando los estudios de lesiones sugieren que la integración “qué-dónde” depende de la subregión CA3 y no de la CA1 (Kennedy y Shapiro 2004), se ha reportado codificación neuronal del “qué-dónde” en ambas subregiones, sin ninguna diferencia significativa reportada (Wood, et al. 1999; Komorowski, et al. 2009).

Integración qué-cuándo. La evidencia acumulada sugiere que el hipocampo también tiene un papel importante en la formación de asociaciones “qué-cuándo”, incluyendo memoria para el orden en el que ocurrieron los eventos. Por ejemplo, en modelos de memoria de secuencia, las ratas con daño en el hipocampo mostraron tener una memoria normal para los elementos (“qué”) individuales que se les presentaron, aunque fallaron de manera consistente en recordar las relaciones temporales entre los eventos [“qué-cuándo” (Fortin, et al. 2002; Kesner, et al. 2002)]. Los estudios de neuroimagen funcional han demostrado que el hipocampo está fuertemente comprometido durante la actuación de tareas similares en los humanos (Kumaran y Maguire 2004; Ross, et al. 2009). Es más, evidencias electrofisiológicas recientes sugieren que un papel fundamental del hipocampo es proporcionar una representación interna del tiempo transcurrido, lo que podría sustentar la información de los recuerdos “qué-cuando” (Naya y Suzuki 2011; MacDonald, et al. 2011; Shapiro 2011). De hecho, estudios recientes han mostrado que las neuronas individuales del hipocampo exhiben fuertes señales de sincronización durante los intervalos libres de estímulo [“células de tiempo” (MacDonald, et al. 2011; Pastalkova, et al. 2008)] y durante la presentación de secuencias de eventos (Naya y Suzuki 2011). Además, se ha demostrado que el patrón de actividad en el conjunto hipocampal cambia gradualmente con el tiempo, una manera de codificación popular que podría servir como señal de sincronización (Mankin, et al. 2002; Manns, et al. 2007). La lesión anterior y los estudios electrofisiológicos ofrecen evidencia que confluye en que esta capacidad depende principalmente de la subregión CA1 del hipocampo.

Recuerdo episódico y selección de respuesta

Se cree que el recuerdo episódico ocurre cuando la representación “evento-en-contexto” integrada se reactiva, que implica un patrón de consecución de proceso que puede iniciar dando pistas a la red hipocampal con elementos del evento o del contexto. Esta reactivación del hipocampo conduce a la reactivación de las representaciones correspondientes en la región parahipocampal y otras áreas corticales de asociación (Eichenbaum, et al. 2007; McClelland y Goddard 1996). El proceso por el que la información que se recupera puede guiar el comportamiento, se cree que depende de manera importante de la corteza prefrontal (Fuster 2001; Goldman-Rakic 1996; Ninokura, et al. 2004; Eichenbaum y Fortin 2009). Primero, los patrones específicos del episodio de la actividad recuperada

en el hipocampo se cree que alcanzan la corteza prefrontal, sea directamente o a través de la región parahipocampal. Luego, la corteza prefrontal evalúa la información recuperada y planea el curso apropiado de la acción, que entonces se transmite a las regiones motoras (Fuster 2001; Goldman-Rakic 1996; Ninokura, et al. 2003; Eichenbaum y Fortin 2009).

Resumen de sección

Se ha progresado significativamente en nuestro entendimiento sobre los circuitos neuronales que subyacen la capacidad de memoria episódica en los mamíferos. En su esencia, el circuito requiere áreas de asociación principales para procesar la información sensorial (neocorteza), áreas de interfase para comunicarse con el hipocampo (región parahipocampal), el hipocampo para integrar y recuperar información sobre el episodio, y áreas ejecutivas para producir la conducta apropiada (corteza prefrontal). Aunque se sabe poco sobre los mecanismos neuronales que subyacen a la memoria episódica de los pájaros, es importante decir que tienen un circuito similar que podría realizar las mismas operaciones básicas. El sistema correspondiente en los pájaros incluye una combinación de estructuras homólogas (el hipocampo y en cierta medida el área hipocampal) y análogas (la cresta ventricular dorsal, el *nidopallium caudolaterale*) (Fig. 2B). Por ello, nuestra hipótesis es que se podría compartir un circuito fundamental entre las especies que demuestran habilidades de memoria episódica (Fig. 2C).

FUNCIONES DE LA MEMORIA EPISÓDICA EN LAS ESPECIES

Conforme analizamos la evolución de la memoria episódica, es importante considerar sus posibles funciones a través de las especies. ¿Cuáles son las posibles aportaciones en la eficacia biológica (*fitness*) de un individuo? ¿Qué ventajas podría ofrecer? Los animales no necesitan la memoria episódica para encontrar comida, casa, compañeros, o para evitar situaciones peligrosas. Aun así, dada la naturaleza dinámica del ambiente, la habilidad para recordar experiencias únicas ciertamente podría ayudarles a tener más éxito. Esta ventaja podría ser benéfica, en especial bajo ciertas condiciones de recursos limitados, cuando ganancias graduales pueden equivaler a grandes efectos en la supervivencia de larga duración. Como se mencionó antes, nuestro argumento central es que las propiedades básicas de la memoria episódica, así como sus circuitos neuronales subyacentes, los comparten los mamíferos y las aves. Por lo tanto, algunas funciones básicas de la memoria episódica deberían compartirse a través de las especies.

Predicciones basadas en la memoria

El propósito de la memoria no es recordar el pasado, sino permitirnos pensar, razonar y planear para el futuro (McGaugh 2013). A lo largo de estas líneas, proponemos que la principal función de la memoria episódica es facilitar predicciones basadas en la memoria para apoyar la conducta adaptativa en el presente o en el futuro inmediato (Eichenbaum, et al. 1999). Hay dos maneras en las que la memoria episódica podría contribuir en esta capacidad. Primero, la memoria episódica es el único sistema de memoria que ofrece información espacial y temporalmente específica sobre experiencias únicas. Por ejemplo, cuando nos enfrentamos a una necesidad particular (p.e., de una herramienta), un individuo podría usar la memoria episódica para predecir cómo satisfacer esa necesidad (p.e., buscar la herramienta donde la vio por última vez). Esta especificidad sin paralelo permite a los animales tomar en cuenta eventos únicos para guiar su conducta y para adaptarse rápidamente a circunstancias cambiantes. Segundo, la memoria episódica podría contribuir en las predicciones basadas en la memoria al apoyar la capacidad de hacer nuevas inferencias. De hecho, se ha propuesto que un papel fundamental del hipocampo es integrar la memoria episódica y la memoria semántica en una red de memoria relacional (declarativa) (Eichenbaum y Fortin 2009; Eichenbaum, et al. 1999). Debido a que muchos de nuestros recuerdos sobreponen contenidos de información, se piensa que la red representa las relaciones entre ellos al ligarlos usando elementos comunes. Esta estructura de red podría apoyar la expresión flexible de las relaciones inferidas entre elementos que nunca se experimentaron juntos, tal como deducir una trayectoria nueva entre dos lugares o la jerarquía social entre un grupo de individuos. Se debe indicar que las habilidades de memoria no declarativa también extraen regularidades del ambiente para apoyar la habilidad de generalizar para otras situaciones, pero el proceso requiere múltiples exposiciones y carece de flexibilidad de expresión (i.e., está atado a claves específicas).

Planeación para el futuro lejano

La planeación del futuro implica hacer predicciones sobre el futuro lejano (muchas horas hacia adelante) para anticipar necesidades futuras, una extensión de la capacidad de memoria basada en predicciones descritas arriba. En los humanos, planear el futuro implica un “pensamiento episódico futuro”, la habilidad de simular eventos futuros o escenarios posibles [p.e., imaginar actividades futuras para determinar qué empacar para un viaje próximo (Hassabis, et al. 2007; Szpunar, et al. 2007; Addis, et al. 2007)]. Resulta interesante que hay un solapamiento importante entre los circuitos neuronales involucrados en la recuperación de las memorias episódicas y aquellas implicadas en la simulación de eventos futuros, lo que

sugiere que las dos capacidades están intrínsecamente relacionadas (Hassabis, et al. 2007; Szpunar, et al. 2007; Addis, et al. 2007). ¿Esta capacidad para planear el futuro se extiende más allá de los humanos? Cualquier intento para evaluar la planeación del futuro en los animales debe abordar la hipótesis de Bischof-Köhler, la cual establece que sólo los humanos se pueden disociar de su estado de motivación en curso y tomar acciones para necesidades futuras (Suddendorf y Corballis 2007). Los criterios para demostrar la planeación del futuro en animales son los siguientes: (i) el comportamiento involucrado debe ser una acción nueva o una combinación de acciones; (ii) la acción debe ser apropiada para el futuro estado de motivación, y (iii) la acción anticipatoria no debe haber sido muy reforzada (Clayton, et al. 2003; Suddendorf y Corballis 2007; Raby, et al. 2007; Shettleworth 2007). El primer estudio que satisface todos los criterios se realizó en charas (*scrub jays*). En este estudio, los pájaros demostraron habilidad para hacer provisiones para necesidades futuras, mostrando de esta manera que fueron capaces de disociarse de su estado de motivación en curso y planear de manera espontánea para el día siguiente (Raby, et al. 2007). La evidencia acumulada sugiere que también los simios son capaces de planear el futuro, ya que pueden guardar herramientas para usos futuros (Mulcahy y Call 2006) y pueden anular necesidades inmediatas (*immediate drives*) en favor de necesidades futuras (Naqshbandi y Roberts 2006; Osvath y Osvath 2008). Aunque es claro que el comportamiento de otros animales puede estar orientado al futuro o basado en consecuencias futuras [p.e., al seleccionar un elemento para recibir una recompensa (Roberts 2002)], queda pendiente determinar si otros animales son capaces de planear el futuro, como lo hacen los simios, los charas y los humanos.

Construcción de relaciones sociales y redes

La memoria episódica podría ser particularmente útil en el procesamiento y uso de información social. Aunque algunos aspectos de la información social son estáticos (p.e., ¿quién se relaciona con quién?), otros pueden cambiar con el tiempo (p.e., ¿quién ha sido cooperador?, ¿quién ha sido agresivo?) y por ello, podría depender de la capacidad de recordar experiencias específicas. Es interesante que las especies en las que la capacidad de memoria episódica se ha demostrado de manera convincente (primates, roedores y charas) son altamente sociales (Emery y Clayton 2004; Brennan y Kendrick 2006). La evidencia reciente sugiere que los humanos con deterioro en la memoria episódica tienen círculos sociales que están limitados, en comparación con los grupos de control, lo que sugiere que la memoria episódica puede ser crucial para establecer y/o mantener los lazos sociales (Davidson, et al. 2012). Así pues, puede haber una relación entre la capacidad de memoria episódica y las interacciones sociales.

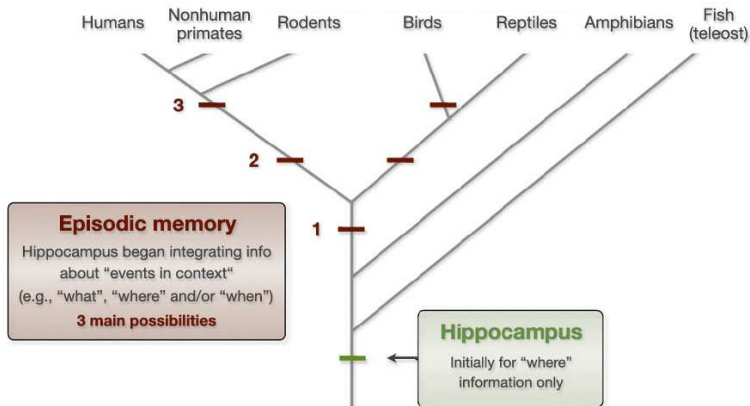


FIGURA 3. Posibles puntos en el tiempo para la emergencia de la memoria episódica en evolución. Inicialmente, el papel del hipocampo parece que se limita al procesamiento de la información espacial (“dónde”). Nuestra hipótesis es que la capacidad de memoria episódica emerge posteriormente, cuando el hipocampo comenzó a apoyar la integración de la información sobre los eventos-en-contexto (p.e., información sobre el “que”, el “dónde”, y/o el “cuándo”). El comportamiento y las similitudes neurobiológicas revisadas en este documento sugieren que la capacidad de memoria episódica surgió antes de que los mamíferos y los reptiles se diferenciaron (posibilidad 1). Sin embargo, se necesita evidencia adicional sobre pájaros y reptiles antes de rechazar de manera segura la hipótesis alterna de que la memoria episódica es resultado de la evolución convergente (p.e., posibilidades 2 y 3).

Usos de la memoria episódica específicas de la especie

Aun cuando hasta ahora hemos enfatizado las similitudes en la capacidad de memoria episódica, también hay claras diferencias a través de las especies. Estas divergencias incluyen usos únicos de la memoria episódica, así como atributos específicos de la especie. Por ejemplo, en los humanos, se cree que la memoria episódica está intrínsecamente unida a otras capacidades mentales, tales como el lenguaje, el sentido del “yo”, la empatía, y la teoría de la mente (Tulving 2002; Schacter, et al. 2007; Duff y Brown-Schmidt 2012). A pesar de que tales características inicialmente se usaron como evidencia de que la memoria episódica es exclusiva de los

humanos, de acuerdo con el presente marco conceptual, éstas representan atributos (o módulos) específicos de la especie asociados con la expansión de las áreas neocorticales (en particular la prefrontal) en los humanos. Otros usos de la memoria episódica específicos de la especie podría incluir la predicción en los meteoros de prado (*meadow voles*) sobre cuándo y dónde se ubicarán las hembras sexualmente receptivas (Ferkin, et al. 2008), y el seguimiento de la ubicación, de la calidad y de la velocidad de renovación de las distintas fuentes de néctar de los colibríes (González-Gómez, et al. 2011). La memoria episódica puede ser de particular importancia en los colibríes, dado el enorme costo de energía que supone la recolección de néctar, pues haría repetir las visitas o una mala planeación que sería altamente perjudicial (González-Gómez, et al. 2011).

Resumen de sección

Dado que diversas especies demuestran capacidad de memoria episódica, es razonable asumir que ésta ofrece ventajas significativas. Algunos de estos beneficios podrían ser comunes a través de las especies; otros pueden ser específicos de la especie. Sin embargo, se necesita más investigación antes de que podamos entender la naturaleza específica de estas ventajas o de establecer que están relacionadas de manera causal con un aumento en la eficacia biológica.

CONCLUSIONES

La memoria episódica es la extraordinaria capacidad para recordar experiencias personales específicas. Aunque originalmente se pensó que ésta era una capacidad específica de los humanos, la extensa evidencia revisada aquí indica que las propiedades centrales de la memoria episódica están presentes a través de los mamíferos, así como en los pájaros. Este enfoque entre especies (*cross-species*) de la investigación de la memoria episódica es posible mediante el uso de definiciones operativas que se pueden aplicar a través de las especies, un método que sugerimos firmemente se debería usar para estudios en animales y en humanos. El enfoque más común para investigar la capacidad de memoria episódica a través de las especies es para determinar si los animales pueden recordar eventos dentro del contexto en el que ocurren (p.e., memoria para el “qué-dónde-cuándo”, el “qué-dónde”, o el “qué-cuándo”). Con este marco conceptual, mostramos que la memoria episódica de los mamíferos depende de las relaciones funcionales entre el hipocampo, la región parahipocampal, las áreas neocorticales de asociación, y la corteza prefrontal. Es importante destacar que describimos un circuito neuronal comparable en los pájaros, que incluye estructuras homólogas (hipocampo, y en cierta medida, la región parahipocampal) y análogas (las áreas de asociación de la cresta dorsal ventricu-

lar, el área "prefrontal" *nidopallium caudolaterale*). Finalmente, sostenemos que este circuito fundamental subyace la capacidad de memoria episódica a través de las especies, pero que las diferencias específicas de la especie también han evolucionado alrededor de esta arquitectura central.

¿Cuándo surgió la memoria episódica? Desafortunadamente, la evidencia disponible no puede sustentar esta vez una respuesta definitiva. Especulamos que evolucionó en una etapa cuando el hipocampo ya estaba presente, porque se sabe que el hipocampo es un sustrato fundamental. Sin embargo, no estamos sugiriendo una relación uno a uno entre el hipocampo y la memoria episódica (p.e., si el hipocampo está presente, entonces el animal tiene capacidad de memoria episódica). Dado que el hipocampo es esencial para la memoria espacial de las especies, que va de los humanos a los peces teleósteos, es probable que su papel estuviera limitado, cuando surgió por primera vez, al procesamiento de la información sobre el "dónde" (Fig. 3). Proponemos que la capacidad de memoria episódica surgió en un periodo posterior, cuando el hipocampo comenzó a apoyar la integración de la información sobre los eventos en un contexto (p.e., la información sobre el "qué", el "dónde", y/o el "cuándo"). Como indica la arquitectura neuronal del hipocampo, el contenido de sus asociaciones se determina según sus insumos (*inputs*). Por lo tanto, el cambio a la memoria episódica de apoyo probablemente ocurrió cuando el hipocampo comenzó a recibir eventos altamente procesados e información contextual de las principales áreas de asociación. A la luz de las similitudes de comportamiento y neurobiológicas entre las especies, revisadas aquí, es tentador concluir que la capacidad de memoria episódica surgió antes de que los mamíferos y los reptiles se diferenciaran (posibilidad 1 en la Fig. 3). Sin embargo, debido a la escasez de datos disponibles de los reptiles no aviares, la hipótesis que resultó de la evolución convergente (p.e., posibilidades 2 y 3 en la Fig. 3) no se puede rechazar en este momento. Abordar este tema importante requerirá evidencia convergente de estudios anatómicos, de comportamiento y neurobiológicos en distintas especies de aves y de reptiles.

BIBLIOGRAFÍA

- Addis, D. R., A. T. Wong y D. L. Schacter (2007), "Remembering the past and imagining the future: Common and distinct neural substrates during event construction and elaboration", *Neuropsychologia* 45(7): 1363–1377.
- Allen, T. A., S. C. Furtak y T. H. Brown (2007), "Single-unit responses to 22 kHz ultrasonic vocalizations in rat perirhinal cortex", *Behav Brain Res* 182(2): 327–336.
- Amaral, D. G. y M. P. Witter (1989), "The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data", *Neuroscience* 31(3): 571–591.
- Atoji, Y. y J. M. Wild (2004), "Fiber connections of the hippocampal formation and septum and subdivisions of the hippocampal formation in the pigeon as revealed by tract tracing and kainic acid lesions", *J Comp Neurol* 475(3): 426–461.
- Atoji, Y. y J. M. Wild (2006), "Anatomy of the avian hippocampal formation", *Rev Neurosci* 17(1-2): 3–15.
- Babb, S. J. y J. D. Crystal (2006), "Episodic-like memory in the rat", *Curr Biol* 16(13): 1317–1321.
- Banta Lavenex, P. y P. Lavenex (2009), "Spatial memory and the monkey hippocampus: Not all space is created equal", *Hippocampus* 19(1): 8–19.
- Bingman, V. P. y P. E. Sharp (2006), "Neuronal implementation of hippocampal-mediated spatial behavior: A comparative evolutionary perspective", *Behav Cogn Neurosci Rev* 5(2): 80–91.
- Brennan, P. A. y K. M. Kendrick (2006), "Mammalian social odours: Attraction and individual recognition", *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361(1476): 2061–2078.
- Broglio, C., et al. (2005), "Hallmarks of a common forebrain vertebrate plan: Specialized pallial areas for spatial, temporal and emotional memory in actinopterygian fish", *Brain Res Bull* 66(4-6): 277–281.
- Brown, M. W. y J. P. Aggleton (2001), "Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus?", *Nat Rev Neurosci* 2(1): 51–61.
- Brown, V. J. y E. M. Bowman (2002), "Rodent models of prefrontal cortical function", *Trends Neurosci* 25(7): 340–343.
- Buhusi, C. V. y W. H. Meck (2005), "What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing", *Nat Rev Neurosci* 6(10): 755–765.
- Burgess, N., E. A. Maguire y J. O'Keefe (2002), "The human hippocampus and spatial and episodic memory", *Neuron* 35(4): 625–641.
- Burwell, R. D. (2000), "The parahippocampal region: Corticocortical connectivity", *Ann N Y Acad Sci* 911: 25–42.
- Buzsáki, G. y E. I. Moser (2013), "Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system", *Nat Neurosci* 16(2): 130–138.
- Cabeza, R. y P. St Jacques (2007), "Functional neuroimaging of autobiographical memory", *Trends Cogn Sci* 11(5): 219–227.
- Clayton, N. S., T. J. Bussey y A. Dickinson (2003), "Can animals recall the past and plan for the future?", *Nat Rev Neurosci* 4(8): 685–691.
- Clayton, N. S. y A. Dickinson (1998), "Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays", *Nature* 395(6699): 272–274.
- Clayton, N. S. y A. Dickinson (1999), "Memory for the content of caches by scrub jays (*Aphelocoma coerulescens*)", *J Exp Psychol Anim Behav Process* 25(1): 82–91.

- Clayton, N. S., D. P. Griffiths, N. J. Emery y A. Dickinson (2001), "Elements of episodic-like memory in animals", *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356(1413): 1483–1491.
- Clayton, N. S., K. S. Yu y A. Dickinson (2003), "Interacting Cache memories: Evidence for flexible memory use by Western Scrub-Jays (*Aphelocoma californica*)", *J Exp Psychol Anim Behav Process* 29(1): 14–22.
- Colombo, M., S. Cawley, y N. Broadbent (1997), "The effects of hippocampal and area parahippocampalis lesions in pigeons. II. Concurrent discrimination and spatial memory", *Q J Exp Psychol B* 50(2): 172–189.
- Crystal, J. D. (2010), "Episodic-like memory in animals", *Behav Brain Res* 215(2): 235–243.
- Davidson, P. S., H. Drouin, D. Kwan, M. Moscovitch y R. S. Rosenbaum (2012), "Memory as social glue: Close interpersonal relationships in amnesic patients", *Front Psychol* 3: 531.
- Day, M., R. F. Langston y R. G. Morris (2003) "Glutamate-receptor-mediated encoding and retrieval of paired-associate learning", *Nature* 424(6945): 205–209.
- Dere, E., J. P. Huston y M. A. De Souza Silva (2005), "Integrated memory for objects, places, and temporal order: Evidence for episodic-like memory in mice", *Neurobiol Learn Mem* 84(3): 214–221.
- Deshmukh, S. S., J. L. Johnson y J. J. Knierim (2012) "Perirhinal cortex represents non-spatial, but not spatial, information in rats foraging in the presence of objects: Comparison with lateral entorhinal cortex", *Hippocampus* 22(10): 2045–2058.
- Dix, S. L. y J. P. Aggleton (1999) "Extending the spontaneous preference test of recognition: Evidence of object-location and object-context recognition", *Behav Brain Res* 99(2): 191–200.
- Doeller, C. F., C. Barry y N. Burgess (2010), "Evidence for grid cells in a human memory network", *Nature* 463(7281): 657–661.
- Duff, M. C. y S. Brown-Schmidt (2012), "The hippocampus and the flexible use and processing of language", *Front Hum Neurosci* 6: 69.
- Eacott, M. J. y A. Easton (2010), "Episodic memory in animals: Remembering which occasion", *Neuropsychologia* 48(8): 2273–2280.
- Eacott, M. J., A. Easton y A. Zinkivskay (2005), "Recollection in an episodic-like memory task in the rat", *Learn Mem* 12(3): 221–223.
- Eichenbaum, H., P. Dudchenko, E. Wood, M. Shapiro y H. Tanila (1999), "The hippocampus, memory, and place cells: Is it spatial memory or amemory space?", *Neuron* 23(2): 209–226.
- Eichenbaum, H. y N. Fortin (2003), "Episodic memory and the hippocampus: It's about time", *Curr Dir Psychol Sci* 12: 53–57.
- Eichenbaum, H. y N. Fortin (2005), "Bridging the gap between brain and behavior: Cognitive and neural mechanisms of episodic memory", *J Exp Anal Behav* 84(3): 619–629.
- Eichenbaum, H. y N. Fortin (2009), "The neurobiology of memory based predictions", *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364(1521): 1183–1191.
- Eichenbaum, H., N. J. Fortin, C. Ergorul, S. P. Wright y K. L. Agster (2005), "Episodic recollection in animals: 'If it walks like a duck and quacks like a duck...'", *Learn Motiv* 36(2): 190–207.
- Eichenbaum, H., N. J. Fortin, M. Sauvage, R. J. Robitsek y A. Farovik (2010), "An animal model of amnesia that uses Receiver Operating Characteristics (ROC)

- analysis to distinguish recollection from familiarity deficits in recognition memory", *Neuropsychologia* 48(8): 2281–2289.
- Eichenbaum, H., A. P. Yonelinas y C. Ranganath (2007), "The medial temporal lobe and recognition memory", *Annu Rev Neurosci* 30: 123–152.
- Ekstrom, A. D., et al. (2003), "Cellular networks underlying human spatial navigation", *Nature* 425(6954): 184–188.
- Emery, N. J. y N. S. Clayton (2004), "The mentality of crows: Convergent evolution of intelligence in corvids and apes", *Science* 306(5703): 1903–1907.
- Ergorul, C. y H. Eichenbaum (2004), "The hippocampus and memory for "what," "where," and "when""", *Learn Mem* 11(4): 397–405.
- Feeney, M. C., W. A. Roberts y D. F. Sherry (2009), "Memory for what, where, and when in the black-capped chickadee (*Poecile atricapillus*)", *Anim Cogn* 12(6): 767–777.
- Feinberg, L. M., T. A. Allen, D. Ly y N. J. Fortin (2012), "Recognition memory for social and non-social odors: Differential effects of neurotoxic lesions to the hippocampus and perirhinal cortex", *Neurobiol Learn Mem* 97(1): 7–16.
- Ferkin, M. H., A. Combs, J. del Barco-Trillo, A. Pierce y S. Franklin (2008), "Meadow voles, *Microtus pennsylvanicus*, have the capacity to recall the "what", "where", and "when" of a single past event", *Anim Cogn* 11(1): 147–159.
- Fortin, N. J., K. L. Agster y H. B. Eichenbaum (2002), "Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events", *Nat Neurosci* 5(5): 458–462.
- Fortin, N. J., S. P. Wright y H. Eichenbaum (2004), "Recollection-like memory retrieval in rats is dependent on the hippocampus", *Nature* 431(7005): 188–191.
- Fried, I., K. A. Cameron, S. Yashar, R. Fong y J. W. Morrow (2002), "Inhibitory and excitatory responses of single neurons in the human medial temporal lobe during recognition of faces and objects", *Cereb Cortex* 12(6): 575–584.
- Friedman, W. J. (1993), "Memory for the time of past events", *Psychol Bull* 113: 44–66.
- Furtak, S. C., S-M. Wei, K. L. Agster y R. D. Burwell (2007), "Functional neuroanatomy of the parahippocampal region in the rat: The perirhinal and postrhinal cortices", *Hippocampus* 17(9): 709–722.
- Fuster, J. M. (2001), "The prefrontal cortex—an update: Time is of the essence", *Neuron* 30(2): 319–333.
- Fyhn, M., S. Molden, M. P. Witter, E. I. Moser y M-B Moser (2004), "Spatial representation in the entorhinal cortex", *Science* 305(5688): 1258–1264.
- Gaffan, D. (1994), "Scene-specific memory for objects: A model of episodic memory impairment in monkeys with fornix transection", *J Cogn Neurosci* 6: 305–320.
- Gagliardo, A., P. Ioalé y V. P. Bingman (1999), "Homing in pigeons: The role of the hippocampal formation in the representation of landmarks used for navigation", *J Neurosci* 19(1): 311–315.
- Gilbert, P. E. y R. P. Kesner (2002), "Role of the rodent hippocampus in paired-associate learning involving associations between a stimulus and a spatial location", *Behav Neurosci* 116(1): 63–71.
- Gilbert, P. E. y R. P. Kesner (2003), "Localization of function within the dorsal hippocampus: The role of the CA3 subregion in paired-associate learning", *Behav Neurosci* 117(6): 1385–1394.
- Goldman-Rakic, P. S. (1996), "Regional and cellular fractionation of working memory", *Proc Natl Acad Sci USA* 93(24): 13473–13480.

- González-Gómez, P. L., F. Bozinovic y R. A. Vásquez (2011), "Elements of episodic-like memory in free-living hummingbirds, energetic consequences", *Anim Behav* 81: 1257–1262.
- Güntürkün, O. (2005), "The avian 'prefrontal cortex' and cognition", *Curr Opin Neurobiol* 15(6): 686–693.
- Hampton, R. R. y S. J. Shettleworth (1996), "Hippocampal lesions impair memory for location but not color in passerine birds", *Behav Neurosci* 110(4): 831–835.
- Hannesson, D. K., J. G. Howland y A. G. Phillips (2004), "Interaction between perirhinal and medial prefrontal cortex is required for temporal order but not recognition memory for objects in rats", *J Neurosci* 24(19): 4596–4604.
- Hassabis, D., D. Kumaran, S. D. Vann, y E. A. Maguire (2007), "Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences", *Proc Natl Acad Sci USA* 104(5): 1726–1731.
- Hayne, H. y K. Imuta (2011), "Episodic memory in 3- and 4-year-old children", *Dev Psychobiol* 53(3): 317–322.
- Herold, C., et al. (2011), "The receptor architecture of the pigeons' nidopallium caudolaterale: An avian analogue to the mammalian prefrontal cortex", *Brain Struct Funct* 216(3): 239–254.
- Hoffman, M. L., M. J. Beran y D. A. Washburn (2009), "Memory for "what", "where", and "when" information in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*)", *J Exp Psychol Anim Behav Process* 35(2): 143–152.
- Holland, S. M. y T. V. Smulders (2011), "Do humans use episodic memory to solve a what-where-when memory task?", *Anim Cogn* 14(1): 95–102.
- Insausti, R. (1993), "Comparative anatomy of the entorhinal cortex and hippocampus in mammals", *Hippocampus* 3(Spec No): 19–26.
- Jung, M. W., Y. Qin, B. L. McNaughton y C. A. Barnes (1998), "Firing characteristics of deep layer neurons in prefrontal cortex in rats performing spatial working memory tasks", *Cereb Cortex* 8(5): 437–450.
- Kart-Teke, E., M. A. De Souza Silva, J. P. Huston y E. Dere (2006), "Wistar rats show episodic like memory for unique experiences", *Neurobiol Learn Mem* 85(2): 173–182.
- Kennedy, P. J. y M. L. Shapiro (2004), "Retrieving memories via internal context requires the hippocampus", *J Neurosci* 24(31): 6979–6985.
- Kesner, R. P. (1998), "Neural mediation of memory for time: Role of the hippocampus and medial prefrontal cortex", *Psychon Bull Rev* 5: 585–596.
- Kesner, R. P., P. E. Gilbert y L. A. Barua (2002), "The role of the hippocampus in memory for the temporal order of a sequence of odors", *Behav Neurosci* 116(2): 286–290.
- Killian, N. J., M. J. Jutras, E. A. Buffalo (2012), "A map of visual space in the primate entorhinal cortex", *Nature* 491(7426): 761–764.
- Kim, J., S. Delcasso y I. Lee (2011), "Neural correlates of object-in-place learning in hippocampus and prefrontal cortex", *J Neurosci* 31(47): 16991–17006.
- Knierim, J. J., I. Lee y E. L. Hargreaves (2006), "Hippocampal place cells: Parallel input streams, subregional processing, and implications for episodic memory", *Hippocampus* 16(9): 755–764.
- Komorowski, R. W., Manns, J. R., Eichenbaum, H. (2009). "Robust conjunctive item-place coding by hippocampal neurons parallels learning what-happens-where", *J Neurosci* 29(31): 9918–9929.
- Kouwenberg, A.-L., C. J. Walsh, B. E. Morgan y G. M. Martin (2009), "Episodic-like memory in crossbred Yucatan minipigs (*Sus scrofa*)", *Appl Anim Behav Sci* 117: 165–172.

- Kumaran, D. y E. A. Maguire (2006), "An unexpected sequence of events: Mismatch detection in the human hippocampus", *PLoS Biol* 4(12): e424.
- Lavenex, P. y D. G. Amaral (2000), "Hippocampal-neocortical interaction: A hierarchy of associativity", *Hippocampus* 10(4): 420–430.
- Lehn, H., et al. (2009), "A specific role of the human hippocampus in recall of temporal sequences", *J Neurosci* 29(11): 3475–3484.
- MacDonald, C. J., K. Q. Lepage, U. T. Eden y H. Eichenbaum (2011), "Hippocampal "time cells" bridge the gap in memory for discontinuous events", *Neuron* 71(4): 737–749.
- Mankin, E. A., et al. (2012), "Neuronal code for extended time in the hippocampus", *Proc Natl Acad Sci USA* 109(47): 19462–19467.
- Manns, J. R. y H. Eichenbaum (2006), "Evolution of declarative memory", *Hippocampus* 16(9): 795–808.
- Manns, J. R., M. W. Howard y H. Eichenbaum (2007), "Gradual changes in hippocampal activity support remembering the order of events", *Neuron* 56(3): 530–540.
- Martin-Ordas, G., D. Haun, F. Colmenares y J. Call (2010), "Keeping track of time: Evidence for episodic-like memory in great apes", *Anim Cogn* 13(2): 331–340.
- Matsumura, N., et al. (1999), "Spatial- and task-dependent neuronal responses during real and virtual translocation in the monkey hippocampal formation", *J Neurosci* 19(6): 2381–2393.
- McClelland, J. L. y N. H. Goddard (1996), "Considerations arising from a complementary learning systems perspective on hippocampus and neocortex", *Hippocampus* 6(6): 654–665.
- McGaugh, J. L. (2013), "Making lasting memories: Remembering the significant", *Proc Natl Acad Sci USA* 10.1073/pnas.1301209110.
- Meck, W. H., R. M. Church y D. S. Olton (1984), "Hippocampus, time, and memory", *Behav Neurosci* 98(1): 3–22.
- Mishkin, M., W. A. Suzuki, D. G. Gadian y F. Vargha-Khadem (1997), "Hierarchical organization of cognitive memory", *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352(1360): 1461–1467.
- Morris, R. G. M. (2001), "Episodic-like memory in animals: Psychological criteria, neural mechanisms and the value of episodic-like tasks to investigate animal models of neurodegenerative disease", *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356(1413): 1453–1465.
- Mulcahy, N. J. y J. Call (2006), "Apes save tools for future use", *Science* 312(5776): 1038–1040.
- Naqshbandi, M. y W. A. Roberts (2006), "Anticipation of future events in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*) and rats (*Rattus norvegicus*): Tests of the Bischof-Köhler hypothesis", *J Comp Psychol* 120(4): 345–357.
- Naya, Y. y W. A. Suzuki (2011), "Integrating what and when across the primate medial temporal lobe", *Science* 333(6043): 773–776.
- Ninokura, Y., H. Mushiaki y J. Tanji (2003), "Representation of the temporal order of visual objects in the primate lateral prefrontal cortex", *J Neurophysiol* 89(5): 2868–2873.
- Nishijo, H., T. Ono, S. Eifuku y R. Tamura (1997), "The relationship between monkey hippocampus place-related neural activity and action in space", *Neurosci Lett* 226(1): 57–60.
- O'Keefe, J. y J. Dostrovsky (1971), "The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat", *Brain Res* 34(1): 171–175.

- O'Keefe, J. y L. Nadel (1978), *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Clarendon Press.
- Osvath, M. y H. Osvath (2008), "Chimpanzee (*Pan troglodytes*) and orangutan (*Pongo abelii*) forethought: Self-control and pre-experience in the face of future tool use", *Anim Cogn* 11(4): 661–674.
- Pastalkova, E., V. Itskov, A. Amarasingham y G. Buzsáki (2008), "Internally generated cell assembly sequences in the rat hippocampus", *Science* 321(5894): 1322–1327.
- Petrides, M. (1995), "Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey", *J Neurosci* 15(1 Pt 1): 359–375.
- Raby, C. R., D. M. Alexis, A. Dickinson, N. S. Clayton (2007), "Planning for the future by western scrub-jays", *Nature* 445(7130): 919–921.
- Rajji, T., D. Chapman, H. Eichenbaum y R. Greene (2006), "The role of CA3 hippocampal NMDA receptors in paired associate learning", *J Neurosci* 26(3): 908–915.
- Rattenborg, N. C. y D. Martínez-González (2011), "A bird-brain view of episodic memory", *Behav Brain Res* 222(1): 236–245.
- Roberts, W. A. (2002), "Are animals stuck in time?", *Psychol Bull* 128(3): 473–489.
- Rodríguez, F., et al. (2002), "Conservation of spatial memory function in the pallial forebrain of reptiles and ray-finned fishes", *J Neurosci* 22(7): 2894–2903.
- Rose, J. y M. Colombo (2005), "Neural correlates of executive control in the avian brain", *PLoS Biol* 3(6): e190.
- Ross, R. S., T. I. Brown y C. E. Stern (2009), "The retrieval of learned sequences engages the hippocampus: Evidence from fMRI", *Hippocampus* 19(9): 790–799.
- Schacter, D. L., D. R. Addis y R. L. Buckner (2007), "Remembering the past to imagine the future: The prospective brain", *Nat Rev Neurosci* 8(9): 657–661.
- Shapiro, M. L. (2011), "Memory time", *Neuron* 71(4): 571–573.
- Shettleworth, S. J. (2007), "Animal behaviour: Planning for breakfast", *Nature* 445(7130): 825–826.
- Singer, R. A. y T. R. Zentall (2007), "Pigeons learn to answer the question "where did you just peck?" and can report peck location when unexpectedly asked", *Learn Behav* 35(3): 184–189.
- Snigdha, S., et al. (2013), "A preclinical cognitive test battery to parallel the National Institute of Health Toolbox in humans: Bridging the translational gap", *Neurobiol Aging* 34(7): 1891–1901.
- Squire, L. R., C. E. L. Stark y R. E. Clark (2004), "The medial temporal lobe", *Annu Rev Neurosci* 27: 279–306.
- Suddendorf, T. y M. C. Corballis (2007), "The evolution of foresight: What is mental time travel, and is it unique to humans?", *Behav Brain Sci* 30(3): 299–313, discussion 313–351.
- Suzuki, W. A. y D. G. Amaral (2004), "Functional neuroanatomy of the medial temporal lobe memory system", *Cortex* 40(1): 220–222.
- Székely, A. D. (1999), "The avian hippocampal formation: subdivisions and connectivity", *Behav Brain Res* 98(2): 219–225.
- Szpunar, K. K., J. M. Watson y K. B. McDermott (2007), "Neural substrates of envisioning the future", *Proc Natl Acad Sci USA* 104(2): 642–647.
- Templer, V. L. y R. Hampton (2013), "Cognitive mechanisms of memory for order in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*)", *Hippocampus* 23(3): 193–201.
- Tulving, E. (1972), "Episodic and semantic memory" in E. Tulving y W. Donaldson (eds.), *Organization of Memory*. New York: Academic, pp. 381–402.

- Tulving, E. (2002), "Episodic memory: From mind to brain", *Annu Rev Psychol* 53: 1–25.
- Tulving, E. y H. J. Markowitsch (1998), "Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus", *Hippocampus* 8(3): 198–204.
- Uylings, H. B. M., H. J. Groenewegen y B. Kolb (2003), "Do rats have a prefrontal cortex?", *Behav Brain Res* 146(1-2): 3–17.
- van Strien, N. M., N. L. M. Cappaert y M. P. Witter (2009), "The anatomy of memory: An interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network", *Nat Rev Neurosci* 10(4): 272–282.
- Vargha-Khadem, F., et al. (1997), "Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory", *Science* 277(5324): 376–380.
- Verwer, R. W. H., R. J. Meijer, H. F. M. Van Uum y M. P. Witter (1997), "Collateral projections from the rat hippocampal formation to the lateral and medial prefrontal cortex", *Hippocampus* 7(4): 397–402.
- Weintraub, S., et al. (2013), "Cognition assessment using the NIH Toolbox", *Neurology* 80(Suppl 3): S54–S64.
- Wilson, M. A. y B. L. McNaughton (1993), "Dynamics of the hippocampal ensemble code for space", *Science* 261(5124): 1055–1058.
- Wood, E. R., P. A. Dudchenko y H. Eichenbaum (1999), "The global record of memory in hippocampal neuronal activity", *Nature* 397(6720): 613–616.
- Yartsev, M. M., M. P. Witter y N. Ulanovsky (2011), "Grid cells without theta oscillations in the entorhinal cortex of bats", *Nature* 479(7371): 103–107.
- Zinkivskay, A., F. Nazir y T. V. Smulders (2009), "What-where-when memory in magpies (*Pica pica*)", *Anim Cogn* 12(1): 119–125.