

# Grado en Biología

## Memoria del Trabajo de Fin de Grado

**Percepción del tiempo y memoria episódica en el hipocampo**

**Percepción do tempo e memoria episódica no hipocampo**

**Time perception and episodic memory in the hippocampus**

**Paula Rodríguez López**

Curso: 2020/2021. Convocatoria: Junio

*Director Académico: Julián Yañez Sánchez*

# Índice

Resumen .....	1
Abstract.....	2
Palabras clave .....	2
1.Introducción.....	3
1.1 El Hipocampo .....	3
Anatomía del hipocampo en primates .....	4
Citoarquitectura y neuroquímica del hipocampo.....	5
Conexiones del hipocampo.....	6
1.2 La Memoria .....	7
1.3 Las Células de lugar y de tiempo.....	8
2. Objetivos.....	10
3. Desarrollo Del Tema .....	11
3.1 Las células del tiempo y lugar no son muy diferentes.....	11
3.2 ¿Cómo funcionan las células de tiempo?.....	12
3.3 La memoria episódica.....	16
4. Conclusiones.....	20
5. Bibliografía .....	21

## Resumen

Desde el descubrimiento de las células de lugar en 1971, el hipocampo ha sido una región que ha suscitado siempre mucho interés. Es en 2008 cuando se describe una actividad neuronal en el hipocampo desconocida hasta el momento y que parecía estar implicada en la codificación temporal: A ese grupo de neuronas implicadas se las denominará células de tiempo. Este descubrimiento abriría un nuevo campo de estudio para entender cómo nuestro cerebro percibe el tiempo y en qué funciones está implicada esta información temporal. En la última década se ha ido comprendiendo mejor el funcionamiento de las células de tiempo, observando que éstas presentan características comunes con las células de lugar. Las células de tiempo tienen una gran importancia en la formación de la memoria episódica en el hipocampo, cuya función ya se conocía, pero sin comprender cómo. En paralelo con estos descubrimientos se profundizaba también en la comprensión de la percepción del espacio, gracias al descubrimiento de unas células específicas de la corteza entorrinal que ayudan al hipocampo a ubicar al sujeto en el espacio. En consecuencia, surge la hipótesis de la existencia de un sistema interno en el cuál se generarían mapas cognitivos espaciales y temporales sobre los que se apoyaría el hipocampo para codificar esta información. Además, las células de tiempo del hipocampo generarían patrones específicos de las vivencias, lo que permitiría ordenarlas en la memoria para así recordarlas en su contexto temporal. Estos descubrimientos han permitido entender mejor cómo se generaría la memoria episódica en el hipocampo.

## **Abstract**

Since the discovery of place cells in 1971, the hippocampus has always been a region of great interest. In 2008 when a hitherto unknown neuronal activity in the hippocampus was described and involved in temporal coding. The neurons involved were then called time cells. This discovery would open a new field of study to understand how our brain perceives time and, in what functions this temporal information is involved. In the last decade, the functioning of time cells has been better understood, observing that they have common characteristics with place cells. Time cells are of great importance in the formation of episodic memory in the hippocampus, whose function was already known, but without understanding how they work. Meanwhile, the understanding of space perception was also increased, through the discovery of specific cells of the entorhinal cortex that assist the hippocampus to locate the subject in space. Consequently, arise the hypothesis of the existence of an internal system in which spatial and temporal cognitive maps on which the hippocampus would rely to encode this information, would be generated. In addition, the time cells of the hippocampus would generate specific patterns of experiences, which would allow ordering them in memory in order to remember them in their temporal context. All these discoveries have made possible a better understanding of how episodic memory would be generated in the hippocampus.

## **Palabras clave**

Células de tiempo, hipocampo, memoria episódica, células de red, precesión de fase, células de lugar, corteza entorrinal.

## **Keywords**

Time cells, hippocampus, episodic memory, grid cells, phase precession, place cells, entorhinal cortex.

# 1.Introducción

## 1.1 El Hipocampo

El Hipocampo fue descubierto y descrito en 1857 por Julio César Aranzi, cirujano y anatomista italiano, quien denominó así a esta región por su similitud al caballito de mar (*hippos* “caballito” y *kámpos* “Campe”, un monstruo mitológico griego). El hipocampo es una estructura subcortical que se considera una invaginación de la arquicorteza, una de las regiones más antiguas del encéfalo. Existen en el encéfalo humano dos hipocampos, uno en cada lóbulo, conectados entre sí por una comisura hipocampal (Figura.1).

El hipocampo se encuentra localizado en el cuerno inferior de los ventrículos laterales (región del telencéfalo), ubicados en la parte media de los lóbulos temporales (Figura 1).

La primera vez que se empezó a intuir la función de esta región fue en la década de los 50, con un caso muy estudiado: Una lobotomía bilateral en la cual extrajeron parte del hipocampo al paciente Henry Molaison. Este paciente, como muchos otros, se empezaron a estudiar observando en todos ellos una amnesia anterógrada tras las operaciones. Esto hacía que los pacientes pudieran generar memoria a corto plazo, pero no eran capaces de consolidar esa memoria a largo plazo. Así empezaron a descubrir la importancia del hipocampo en la memoria (Shah et al., 2014) Más adelante, en estudios de pacientes con afecciones de distintas regiones del hipocampo, observaron que no solo el hipocampo estaba implicado en la memoria anterógrada, sino que también afectaba a la retrógrada. Se asoció la región CA3 del hipocampo al primer tipo (generación de memoria nueva) y las regiones posteriores como CA1 a la retrógrada (memoria antigua) (Muñoz, 2007).

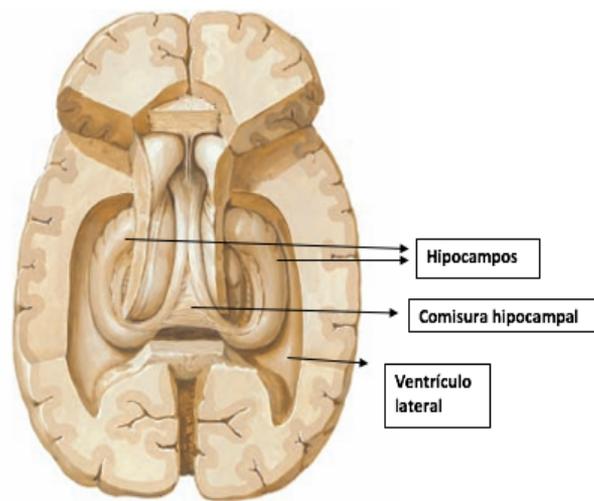


Figura 1. Vista dorsal del encéfalo con la corteza dorsalmente seccionada para mostrar la localización del hipocampo (Netter, F. H., 2011).

El hipocampo constituye una parte importante del sistema límbico, sistema que está implicado en funciones tales como la emoción, aprendizaje y memoria (Per et al., 2009). Esta última función va a ser la de mayor interés en esta revisión por su gran implicación con las células de tiempo. Las principales funciones del hipocampo son la consolidación de la memoria y el aprendizaje, que surgen por la plasticidad sináptica de sus neuronas. Se ha descrito también una gran participación del

hipocampo en la memoria episódica, de la cual hablaremos más adelante, y en la memoria espacial. Actualmente se describe además una cierta asimetría funcional, ya que el hipocampo situado en el lóbulo derecho registra mayor actividad neuronal en el registro de memoria espacial (Domínguez Rivas, 2014).

### Anatomía del hipocampo en primates

El hipocampo (Figura 2) está constituido por el **denominado cuerno de Amón (CA)** que a su vez se subdivide en tres regiones: CA1, CA2 y CA3 (Lavenex et al., 2007). Además, el hipocampo está íntimamente comunicado con otras regiones, que en conjunto van a formar la denominada formación hipocampal (Fig.2), constituida por el **hipocampo**, el **complejo subicular (Sub)**, que se divide a su

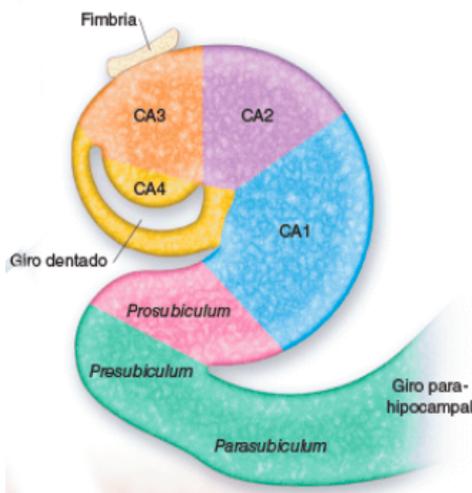


Figura 2. Regiones de la formación hipocampal (Imagen de EC-europe.com).

vez en las áreas *presubiculum*, *subiculum* y *parasubiculum*, el **giro dentado (DG)** y la **corteza entorrinal (EC)**, localizada en el giro parahipocámpal. (Amaral & Witter, 1989). Dicha formación tiene una estructura laminar, en la cual las neuronas y las vías de conexión entre estas están organizadas en capas estratificadas ordenadas.

Dentro de la formación hipocampal solo las regiones del hipocampo y el subículo presentan una única capa de células, el resto de áreas presentan más de una capa (Tresguerres & A, 2005). En el giro dentado encontramos 3 capas: una capa principal formada por células granulares, otra capa más difusa con pocas células denominada hilus o capa polimórfica (formada por células polimórficas) y una tercera, la capa molecular, donde encontramos las dendritas de las células granulares. El hilus es considerado por otros autores como parte del cuerno de Amón, denominándolo CA4.

La formación hipocampal presenta distintos tipos de neuronas, clasificándose en células piramidales, granulares e interneuronas. Dependiendo de la región en la que nos encontremos predominará un tipo neuronal u otro, siendo las neuronas piramidales el tipo principal. La capa principal del hipocampo se denomina capa molecular, y se divide en 4 estratos:

-Capa alveo (Av): Es una capa externa formada por los axones mielinizados de las células piramidales, que conectan con la fimbria.

-Estrato oriens (SO): En él se localizan las dendritas basales de las células piramidales. Se ubican en esta capa las células en cesto, tanto de tipo horizontal como poligonal. Las horizontales presentan las dendritas en el estrato oriens y el axón asciende al estrato radiado ramificándose en el estrato

piramidal. En las de tipo poligonal, el axón asciende hasta el estrato lacunoso molecular sin ramificarse en el estrato piramidal.

-Estrato piramidal (SP): En esta región nos encontramos los somas de las células piramidales.

-Estrato radiado (SR): Se ubican en esta capa las dendritas apicales de las células piramidales, y es donde se conectan las neuronas de CA3 con CA1 (vía colateral de Schaffer).

-Estrato lacunoso molecular (SLM): Es la región más distal hasta donde llegan las dendritas, y es donde llegan las fibras de la vía perforante. Está formado por las ramificaciones de las dendritas apicales. (Alcaraz, 2000)

-Estrato lúcido: Solo está presente en la región CA3 y está formado por las fibras musgosas del giro dentado (axones de las células granulares). (López Gallardo & López Gallardo, 1995). Estas capas son importantes para comprender las distintas conexiones entre las regiones de las que hablaremos posteriormente.

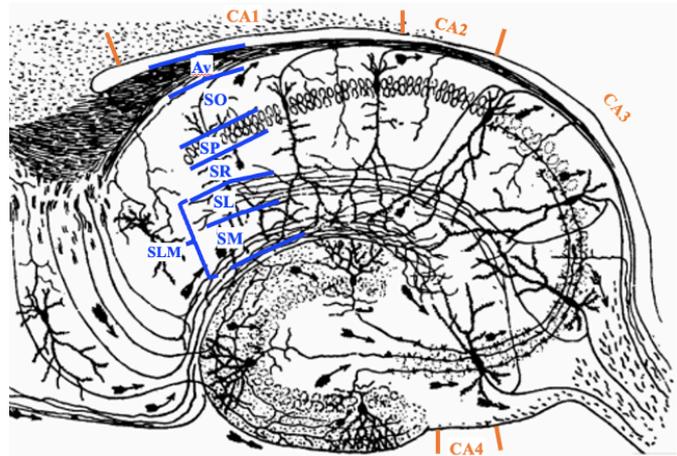


Figura 3. Estratos del hipocampo.  
SLM: estrato lacunoso molecular, SL: Estrato radiado, SP: estrato piramidal, SO: estrato oriens, Av: capa alveo.  
(Modificado de Romon y Cajal, S., 1911).

### **Citoarquitectura y neuroquímica del hipocampo**

Las distintas regiones del cuerno de Amón (CA1, CA2 y CA3) se diferencian según el tamaño y forma de estas células piramidales (Lorente De Nó, 1934). Este tipo de neuronas extienden sus dendritas perpendicularmente a la capa de células piramidales (donde se encuentran sus somas) y hacia ambos lados de la capa, llegando a los distintos estratos. Estas dendritas están cubiertas por espinas, donde terminan la mayoría de las sinapsis excitatorias. Las dendritas basales, que son más cortas que las apicales, van a conectar el soma con el estrato oriens.

Ramon y Cajal dividió el hipocampo en *regio inferior* y *regio superior*, diferenciando así las células grandes de la región cercana al giro dentado, que serían CA2 y CA3 (*regio inferior*), y las células pequeñas de la región distal el CA1 (*regio superior*). También se observa la diferencia entre la longitud de las dendritas entre las distintas regiones, en CA3 las neuronas ubicadas cerca del DG tienen un tamaño menor en comparación con las neuronas próximas a CA1. Otra característica es que hay mayor regularidad en el tamaño dendrítico en CA1 que en CA3, que presenta tamaños más diversos (Ishizuka, 2001).

Las neuronas de la formación hipocampal pueden clasificarse según los principales neurotransmisores, denominándolas neuronas glutamatérgicas (glutamato) y gabaérgicas (ácido  $\gamma$ -amino butírico, GABA). Tanto las células piramidales como las granulares son de tipo glutamatérgico; de naturaleza excitatoria, mientras que las interneuronas son en su mayor parte de tipo GABAérgicas, de naturaleza inhibitoria. Para un buen funcionamiento del hipocampo es necesario un equilibrio entre ambos tipos de actividad. Las interneuronas inhibitorias más conocidas son las células piramidales en canasta, ubicadas entre la capa granular y la polimórfica, que inervan a las células granulares del giro dentado. También, aunque en menor proporción, hay interneuronas excitatorias ubicadas en la capa polimórfica, como es el caso de las células musgosas. Sin embargo, el hipocampo no solo presenta estos neurotransmisores. Al estar conectado con distintas áreas del encéfalo estas células también presentan receptores de serotonina, acetilcolina y noradrenalina (Vizi & Kiss, 1998).

### **Conexiones del hipocampo**

Las conexiones del hipocampo se pueden clasificar en conexiones intrínsecas (Figura 4) y extrínsecas (Figura 5).

#### **1. Conexiones intrínsecas:**

Dentro del hipocampo se distinguen tres vías excitatorias principales, que van a formar un circuito unidireccional (EC-DG-CA3-CA1-Sub-EC):

-Vía perforante: Las fibras procedentes de la capa II de la corteza entorrinal atraviesan el tracto perforante y acaban en la capa molecular del DG, conectando con las células granulares.

-Vía de las fibras musgosas: Las células granulares del DG conectan con las dendritas apicales de las células piramidales de la región CA3 mediante las fibras musgosas (axones de células granulares) que atraviesan la capa polimórfica hasta el estrato piramidal.

-Vía colateral de Shaffer: Es la vía que conecta las células piramidales de la región CA3 con las dendritas proximales de células piramidales de la región CA1 (Andersen et al., 1971). Posteriormente, los axones de la región de CA1 van al subículo y desde allí se proyectan conexiones de retorno a la corteza entorrinal, a la capa V. En la propia corteza entorrinal, desde la capa V, salen distintas conexiones que comunican con las neuronas de las capas superiores, cerrando así la vía intrínseca.

Otro tipo de conexiones intrínsecas son aquellas que se producen entre las regiones del CA. Las neuronas de CA3 y CA2 inervan en su mayor parte a la capa polimórfica del giro dentado, aunque también conectan con la región CA1 (colaterales de Schaffer). También presenta conexiones intrínsecas inhibitorias formadas por las células gliales que acompañan a estas neuronas, ya que son en su gran mayoría interneuronas GABAérgicas (Freund & Buzsáki, 1996).

## 2. Conexiones extrínsecas:

Con la corteza entorrinal: de la corteza entorrinal llega la mayor parte de la información sensorial, que recibe de la corteza parahipocampal. La EC se conecta con el hipocampo por dos vías:

1ª. La vía perforante, detallada en el punto anterior.

2ª- Vía de conexión entre CA1 y subículo: las neuronas de la capa III de la corteza entorrinal llegan hasta el estrato lacunoso-molecular de la región CA1 más próxima a CA3, y también conectan estas neuronas con la región del subículo más próxima al presubículo en el mismo estrato.

Con el giro dentado: las conexiones que llegan a esta región provienen de la corteza entorrinal. El giro dentado realiza conexiones a las células piramidales de CA3, como se describió anteriormente, pero también realiza otra conexión en la capa polimórfica con las células musgosas, siendo en su mayor parte sinapsis excitatorias (Claiborne et al., 1986).

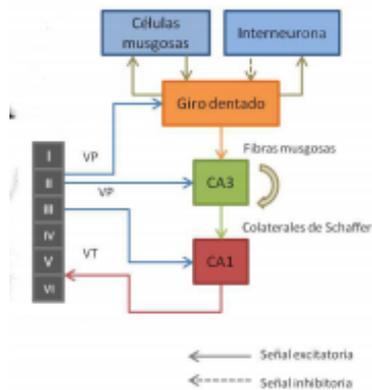


Figura 4. Conexiones intrínsecas (Zigmond 1941-1999)

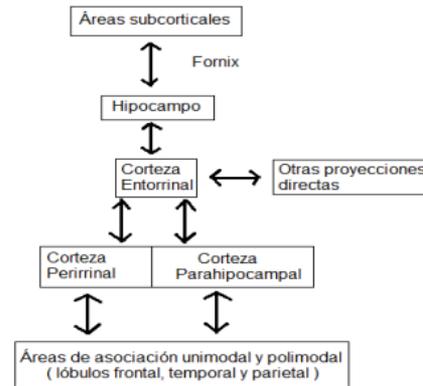


Figura 5. Conexiones extrínsecas (Hernández et al., 2015)

A la formación hipocampal, sobre todo a la región del giro dentado, llegan aferencias de muchas partes del encéfalo, entre las cuales es importante destacar: región parietal (información sensorial), región occipital (información visual), amígdala (información emocional), tálamo (información sensorial), el núcleo *locus coeruleus* (libera noradrenalina, nos mantiene atentos), los núcleos del *raphe* (asociado a estado de alerta, libera serotonina) e hipotálamo (conductas vegetativas). No obstante, el hipocampo se conecta a su vez con el encéfalo, siendo una de las rutas más importantes su conexión, mediada por el tálamo, (a través de la fimbria y el fórnix) con la corteza frontal anterior, la cuál está asociada a la memoria (Mosko et al., 1973) (Burwell, 2000) (Pickel et al., 1974)

## 1.2 La Memoria

Para entender bien la función del hipocampo es importante definir los conceptos de aprendizaje y memoria, ya que son sus principales funciones. El aprendizaje se puede definir como el mecanismo por el cuál adquirimos información nueva, y la memoria como el mecanismo que se encarga de consolidar esa información (Lynch, 2004). Podemos clasificar los distintos tipos de memoria en:

**A) Memoria a corto plazo:** con este tipo de memoria somos capaces de recordar durante segundos o minutos, pero estos recuerdos no se consolidan, por lo que pasado dicho tiempo somos incapaces de recordarlos. Aquí se incluye la memoria de trabajo, en la cual se mantiene la información en un periodo de tiempo breve mientras se realiza otra tarea simultáneamente.

**B) Memoria a largo plazo:** esta memoria se encarga de consolidar lo aprendido. Formando parte de ésta se distinguen a su vez dos tipos (Figura 6):

**-Declarativa:** Es en la que está implicada el hipocampo. Se puede dividir en dos grupos: Por un lado, la memoria semántica, que es la encargada de almacenar conceptos necesarios para comprender el entorno y a nosotros mismos sin progresión narrativa (implica acciones como desarrollo del lenguaje, creencias...). Por otro lado, estaría la memoria episódica, la cual nos permite recordar de manera consciente sucesos autobiográficos, ordenándolos en el espacio y tiempo (progresión narrativa) (Tulving, 1985). Esta última es la que más nos interesa en esta revisión por su posible relación con las células de tiempo presentes en el hipocampo, que trataremos a continuación. Descubrimientos recientes en modelos animales sobre la memoria episódica sugieren que la actividad de las células de tiempo en el lóbulo temporal cumple un papel crítico en la formación de la memoria. Las células de tiempo ofrecen un mecanismo específico para la representación de la información temporal en la memoria episódica humana (Umbach et al., 2020).

**-No declarativa:** es la memoria que se produce de manera inconsciente, se produce por una habituación o aprendizaje no asociativo. No requiere de una atención focal en lo que se realiza y en ella pueden estar implicadas diferentes regiones encefálicas (Figura 6) (Squire et al., 2004).

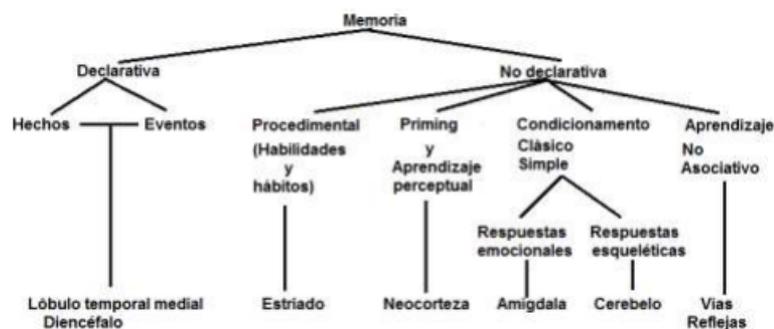


Figura 6. Esquema de los diferentes tipos de memoria y las principales regiones encefálicas implicadas (Squire, 2004)

### 1.3 Las Células de lugar y de tiempo

**Las células de lugar** fueron descubiertas por primera vez en 1971 por John O'Keefe y J. Dostrovsky en la región CA1 del hipocampo de rata. Son neuronas piramidales del hipocampo, ubicadas en las regiones CA1 y CA3, cuya característica es que cada neurona, individualmente, se activa en un lugar concreto del espacio cuando el sujeto se desplaza por el entorno. La región del espacio donde se presenta la activación preferible por cada neurona se denomina campo de lugar (Figura 7).

Tanto las células de lugar como otro tipo de células de la EC forman parte de un sistema de navegación interno que nos permite ubicarnos en el espacio, del cuál hablaremos más adelante.

El tipo de actividad es muy similar a las células de tiempo ya que son neuronas del mismo tipo celular, pero lo que nos permite distinguirlas es lo que se asocia a dicha activación. Cuando podemos asociar la activación a un lugar concreto del espacio las denominamos células de lugar, y cuando corresponden a tiempos concretos, células de tiempo.

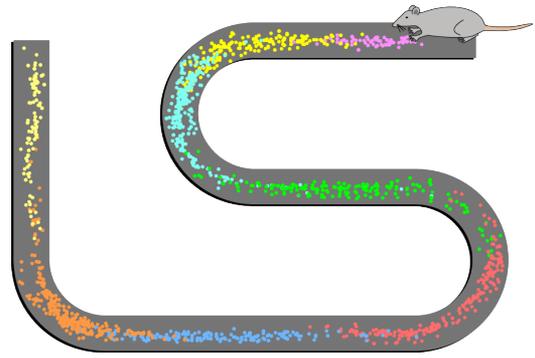


Figura 7. Representación de la actividad de las células de lugar. Cada color representa la actividad de una célula de lugar y, por tanto, su respectivo campo de lugar. (Imagen obtenida de pngwing)

**Las células de tiempo** son un tipo de neuronas cuya actividad ha podido ser observada durante la realización de una tarea y en los periodos de retardo (tiempos de pausa) tras un ejercicio con tiempos establecidos, y que presentan un patrón de activación secuencial en un tiempo determinado. Las células de tiempo son las neuronas encargadas de codificar el paso del tiempo y, por lo tanto, las que nos permiten percibirlo en función de su actividad. Estas células se encuentran agregadas en los denominados campos de tiempo, los cuales se identifican porque presentan una tasa de disparo alta durante la codificación del tiempo. Para denominar a un grupo células de tiempo, estas deben representar en conjunto un rango de tiempo concreto. Cada célula, individualmente dentro de dicho grupo, va a tener una preferencia de tiempo dentro de ese rango y, si se ordena la actividad de todas

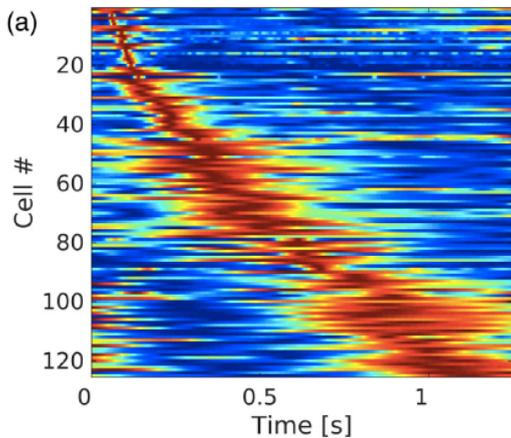


Figura 8. Actividad de un campo de tiempo. Se representa la actividad de 125 células de tiempo comprimidas en un tiempo concreto (eje X). En rojo se muestra alta tasa de disparo y en azul la tasa de disparo baja. Cada línea corresponde a una célula individual. (Cruzado et al., 2020)

ellas, mostrarán una representación característica, que es una gráfica exponencial decreciente (MacDonald et al., 2011) (Figura 8).

La ubicación de este tipo de neuronas no está aun completamente definida. Además de las células de tiempo en el hipocampo (células piramidales) y corteza entorrinal, también se han encontrado células de tiempo extrahipocampales en el cerebelo (células de Purkinje), en el cuerpo estriado (neuronas espinosas medianas), en la corteza prefrontal y en el mesencéfalo (Lusk et al., 2016). Las células de tiempo en estas regiones están implicadas en la codificación del tiempo transcurrido.

Además de esta función común, las células presentes en el hipocampo tienen la capacidad de almacenar la información con una marca de tiempo en una secuencia concreta, para poder recordar los eventos en el orden correcto en el que sucedieron. Por lo tanto, nos ayudan a recordar y almacenar los eventos episódicos de manera secuencial, siendo muy importantes en la memoria episódica, en la que también participan las denominadas “células de lugar”, para crear el contexto de espacio y tiempo.

La región más estudiada ha sido la zona CA1 del hipocampo, en la que se descubrieron las primeras células de tiempo realizando experimentos de aprendizaje de alternancia espacial en un laberinto (Pastalkova et al., 2008). Primero, enseñaban a las ratas una ruta en el laberinto, en la que tenían que alternar entre izquierda y derecha. Después, dejaban un tiempo de retardo en el que se colocaba a la rata en una rueda de actividad para roedores antes de comenzar el siguiente ensayo. En ese tiempo de retardo es cuando se observaron distintos patrones de disparo de los potenciales de acción en las neuronas del hipocampo. Los investigadores pudieron distinguir un patrón de disparo relacionado con la ubicación, asociado a células de lugar y cuyo patrón ya se conocía, y otro patrón que presentaba una correlación con el tiempo. Por lo tanto los investigadores asociaron ese patrón a la codificación del tiempo, que sería producido por las células de tiempo (Lusk et al., 2016).

Más adelante, los experimentos se fueron refinando y pudieron probar la existencia de dichas células en humanos, gracias a la implantación de electrodos en pacientes con epilepsia (Umbach et al., 2020). Desde entonces, mediante estos experimentos y con la información obtenida del estudio de las células de tiempo en la corteza entorrinal, se han ido entendiendo mejor sus funciones.

## **2. Objetivos**

En la presente revisión bibliográfica trataremos de profundizar en el conocimiento de la ubicación y los mecanismos de funcionamiento de las células de tiempo, recientemente descritas, para poder entender cómo participan en una función cognitiva muy importante para los animales en general y los seres humanos en particular, como es la memoria episódica.

En concreto, trataremos de abordar los siguientes objetivos durante el desarrollo del contenido:

- 1) Caracterización de las células de tiempo.
- 2) Análisis de las funciones de las células de tiempo.
- 3) Establecimiento de una relación entre las células de tiempo del hipocampo y la memoria episódica.

### 3. Desarrollo Del Tema

#### *3.1 Las células del tiempo y lugar no son muy diferentes*

Las células de tiempo fueron descubiertas en la región CA1 del hipocampo (Pastalkova et al., 2008). A partir de ese momento la mayor parte de los estudios sobre estas células se han centrado en esta área y sus proximidades, como son CA2 y la corteza entorrinal. Por lo tanto, se sugería que la función del procesamiento temporal en el hipocampo era exclusiva de la región CA1, pudiendo abarcar también el área CA2, pero en ningún caso se pensó que podría estar implicada la región CA3. En estudios recientes se quiso corroborar dicha hipótesis mediante el análisis de la actividad neuronal de CA3.

En un estudio (Salz et al., 2016) se experimentó con 11 ratas, en las que se analizaron 206 células en la región CA1 y 227 células en la región CA3 mediante registros electrofisiológicos. Ambas regiones presentaron el mismo porcentaje de células de tiempo, presentando aproximadamente el 27% del total de la población celular el patrón de disparo característico de estas células. Las células de ambas regiones también presentaron actividad cuando se expusieron a las ratas a tareas que no requerían memoria. Este aspecto es interesante ya que, en la mayoría de experimentos realizados anteriormente, la observación de estas células se asociaba con tareas de memoria en un laberinto, pensándose que solo presentaban actividad a la hora de recordar (tiempo de retardo). El hecho de no establecer tiempos fijos en los ensayos no permitía observar la actividad de las células en otro contexto, solo en el tiempo de retardo.

Otro aspecto observado fue que algunas de las células de tiempo que se activaban en el periodo de retardo en un espacio determinado y fijo también se activaban en el laberinto, ejerciendo en este caso la función de célula de lugar. Por lo tanto, la actividad de alguna de estas células del hipocampo se adapta según la demanda en cada momento. Respecto al tiempo de retardo, cuando se ubica al animal en un espacio fijo, recibe menos señales del entorno por lo que se reduce la actividad de las células de lugar para codificar dicho entorno, ocurriendo en el laberinto todo lo contrario. No obstante, siempre hay una actividad tanto de codificación de tiempo como de lugar por parte de esa población de células. Estas propiedades resultaron iguales para las células de la región CA1 y de la región CA3. Por lo tanto, los investigadores concluyeron que las regiones CA1, CA2 y CA3 del hipocampo están implicadas tanto en la codificación del espacio como en la codificación del tiempo, encargándose de organizar los eventos en ambas dimensiones (Salz et al., 2016).

Además, otros investigadores han podido demostrar que en las neuronas piramidales de CA1 la codificación temporal y espacial es paralela. Esto demuestra que en dicha región, en el mismo grupo de neuronas, encontramos tanto células de lugar como de tiempo, e incluso las neuronas pueden codificar para ambos parámetros según los requerimientos (Eichenbaum, 2014). Esto se debe a que estos dos tipos celulares presentan unos patrones de actividad neuronal denominados ondas theta o ritmo theta. Dichas ondas se caracterizan por ser patrones rítmicos y repetitivos en los potenciales de acción de una población neuronal, con una frecuencia de 4 a 7 Hz. Resultó muy llamativo el fenómeno denominado de “precesión de fase” observado en las neuronas piramidales del hipocampo, descubierto por John O’Keefe, y que trataremos en el siguiente apartado.

### *3.2 ¿Cómo funcionan las células de tiempo?*

Las células de tiempo no presentan una actividad regular, ya que la codificación del tiempo y, por tanto, su percepción está influenciada por otros factores, como por ejemplo, las emociones (Droit-Volet & Meck, 2007). Por ello, cuando nos sentimos aburridos el paso del tiempo se percibe de forma más lenta, y cuando nos lo pasamos bien, de forma más rápida. Esto se debe a que cuando las células de tiempo reciben estímulos externos, estos provocan una excitación en las neuronas que producen una codificación del tiempo más rápida, lo que nos hace infraestimar el tiempo transcurrido (Droit-Volet & Meck, 2007). Las células de tiempo del hipocampo presentan mecanismos para la codificación del tiempo y para adjudicar una marca temporal a los recuerdos (memoria). Ambos mecanismos no están claros hoy en día y es probable que no funcionen de manera independiente, sino que interactúen entre sí en un sistema más complejo.

Para evitar la posible confusión con las células de lugar, se realizaron experimentos de aprendizaje asociativo con ratones inmóviles (MacDonald et al., 2013). Esto permitió estudiar mejor cómo funcionan las células de tiempo. En estos experimentos se enseñaba a los ratones a asociar un objeto a un olor, recibiendo estos una recompensa cuando acertaban. Entre los ensayos se dejaba un tiempo de retardo de unos 10 segundos. Se observó que durante el ejercicio se activaban unas 300 neuronas aproximadamente y, durante el tiempo de retardo, solamente un tercio de éstas. Como los animales no se encontraban realizando ningún tipo de actividad, los investigadores pensaron que estas neuronas podrían estar encargándose de codificar el paso del tiempo (células de tiempo). Curiosamente, cuando modificaron el tiempo de retardo de 10 a 15 segundos, observaron que se producía un cambio; parte de esas neuronas seguían activas, pero también se desactivaban y activaban otras, es decir, se “reprogramaban” (Figura 9). Esto sugirió que las neuronas estaban codificando ese tiempo adicional de retardo, que se había aumentado a 15 segundos (MacDonald et al., 2013).

Por ello, pudieron concluir que las neuronas del hipocampo pueden codificar tiempos específicos entre eventos no espaciales y que los patrones de activación de las células de tiempo cambian cuando el tiempo de retardo se modifica.

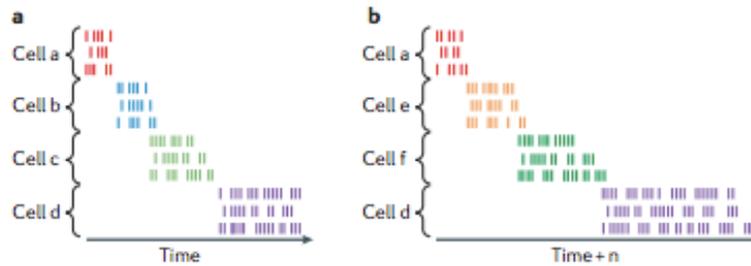


Figura 9. Patrones de disparo en células de tiempo. a) Indica un patrón de disparo en un tiempo de retardo establecido durante el aprendizaje. b) Muestra un patrón de disparo modificado en relación a la gráfica a tras cambiar el tiempo de retardo. Se observa que hay células de tiempo que no se modifican (las iniciales y finales) mientras que las neuronas que transcurren en el medio se modifican (indicadas con nuevos colores). Esta modificación es la denominada “reprogramación”. (Eichenbaum, 2014)

Como se ha indicado anteriormente, tanto en las neuronas piramidales hipocámpales de lugar como de tiempo se producen ondas theta y, muy relacionadas con ellas, se descubre el fenómeno de “precesión de fase” (*phase precession*, Figura 10), inicialmente descrito para las células de lugar (O’Keefe & Recce, 1993). Éste es un proceso electrofisiológico por el que las neuronas individualmente generan potenciales de acción de manera progresiva, acelerándose en cada ciclo de onda, hasta llegar a la velocidad máxima (de sus potenciales de acción), que aparece antes de que se genere el pico de onda theta del campo local de neuronas.

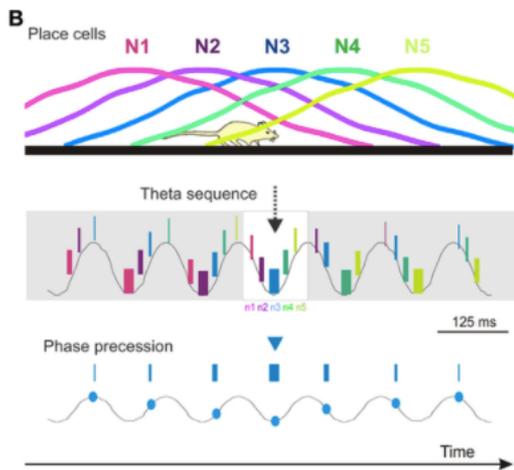


Figura 10. Representación de la precesión de fase. En la gráfica superior se muestra las ondas de actividad neuronal individuales de cada célula de lugar (N1-N5). La gráfica intermedia representa la secuencia theta formada por 6 ondas y la actividad preferente de cada una de las células. En la parte inferior se muestra la precesión de fase de la célula de lugar N3. Los rectángulos representan la actividad: estrecho, poca actividad; ancho, máxima actividad. (Dragoi, 2013)

Este momento de actividad máxima de una neurona previo a la generación de la onda theta se denomina momento anti-fase. Las ondas theta representan la actividad de un conjunto de neuronas en el hipocampo, por lo tanto, cuando una neurona llega a la máxima velocidad de sus potenciales de acción, esta actividad se va a adelantar a la actividad local (momento anti-fase). Es decir, si superponemos la actividad local y la actividad de una sola neurona, la actividad máxima de esta neurona se va a situar antes de que se genere la onda de actividad local (onda theta), porque se anticipa al tener unos potenciales de acción más rápidos. Para llegar a este momento de velocidad máxima en sus potenciales de acción, la actividad individual de la neurona va

aumentando la velocidad de manera progresiva en cada ciclo hasta adelantarse a la fase theta, este proceso es lo que denominamos precesión de fase.

Por lo tanto, las ondas theta se forman gracias a la coordinación progresiva de la actividad individual de todas las neuronas, que son capaces de sincronizarse mediante la precesión de fase. En otras palabras, la precesión de fase observada en células de tiempo sería la codificación temporal a nivel de una sola célula, y la onda theta la codificación temporal de una población de células (Dragoi & Buzsáki, 2006). Se cree que este mecanismo es la base que permite la codificación de la información del espacio y el tiempo para la generación de un sistema que permite unificar la información en el hipocampo, para después almacenarla en la memoria y posteriormente recordarla. Esta precesión de fase es usada tanto por las células de lugar como por las de tiempo (Dragoi & Buzsáki, 2006).

En cada ciclo de onda, las neuronas se activan individualmente de manera ordenada, lo que permitiría generar un código del espacio y del tiempo en dicha onda, por lo que el paso del tiempo estaría codificado por tasas de disparo de células individuales (Sugar & Moser, 2019). Se ha comprobado que esta precesión de fase existe durante la codificación de la memoria en las células de tiempo (Umbach et al., 2020) y, además, se ha visto que las células de lugar se activan siguiendo el mismo orden que durante su codificación, cuando las ratas se encontraban en reposo tras haber recorrido un espacio (Colgin, 2016). En este último estudio los investigadores interpretan que podría ser un tipo de mecanismo para la consolidación de la memoria. Ambos descubrimientos apoyarían la idea de que este mecanismo sea usado por el hipocampo para la generación de la memoria episódica.

En un estudio reciente (Quasim et al., 2021) se ha podido comprobar la existencia de la precesión de fase en humanos, observando que, en comparación con los ratones, presentan oscilaciones theta en frecuencias más lentas y amplias, por lo que se puede afirmar que este mecanismo presenta propiedades distintas entre especies. Esta precesión de fase se ha observado en tareas espaciales y no espaciales, apoyando la hipótesis de que la precesión de fase en humanos también es usada para codificar otro tipo de estímulos (no solo espaciales), para unificarlos en las fases theta y usarlos para el aprendizaje y la memoria. Al ser la precesión de fase un mecanismo que facilita la plasticidad sináptica para la codificación de eventos secuenciales en el tiempo (generar secuencias), los investigadores de este estudio sugieren que este mecanismo es importante para la codificación temporal y para recordar experiencias (memoria episódica) (Quasim et al., 2021).

En un estudio (Shimbo et al., 2021) se ha realizado un análisis más concreto de cómo funcionan las células de tiempo investigando la escalabilidad (la capacidad de ser medidas según una escala temporal) respecto a la tasa y codificación temporal. En dicho estudio se comprobó que la actividad

de las células de tiempo asociadas a las ondas theta era escalable y que dichas ondas eran descodificables. Al poder descodificar la información temporal de las ondas theta observaron que había una correlación entre la decisión que tomaban las ratas (elección de recorrido corto o largo) y la estimación del tiempo descodificado. Se observó que las propiedades de actividad (precisión de fase) en las células de tiempo que forman una onda theta individual no se modificaban entre ensayos largos o cortos. En cambio, las propiedades entre las distintas ondas theta sí se modificaban al variar entre ensayos cortos o largos (Figura 11).

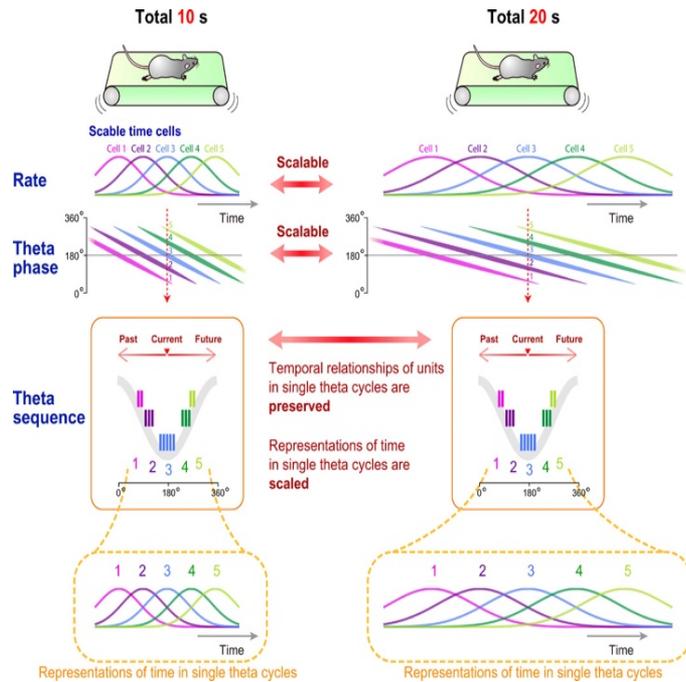


Figura 11. Representación de las ondas theta en dos ensayos de distintas duraciones (corto 10s y largo 20s). En esta gráfica se observa la actividad de las células de tiempo en sus ondas theta según el tiempo para observar las propiedades que se modifican. (Shimbo et al., 2021)

En este caso se observaba que en los ensayos cortos la frecuencia y velocidad de las ondas era mayor que en los ensayos largos. Por lo tanto, la adaptación de las ondas theta según la duración parece indicar que existen mecanismos que representan el tiempo en un sistema más complejo, que permita la formación de una memoria que se adapte a distintos contextos temporales (Shimbo et al., 2021). La activación de dichas células también se vio modificada entre actividades en las que se requiere una estimación temporal y en las que no. De este modo se comprobó que cuando no es necesaria dicha actividad, el número de células de tiempo activadas disminuye considerablemente. Estas observaciones nos proporcionan información para ir entendiendo, poco a poco, como funcionan realmente estas células y cómo este funcionamiento está implicado en tareas relacionadas con la memoria.

Las células de tiempo siempre se habían visualizado en periodos de segundos, comprendiendo secuencias que proporcionan información temporal sobre eventos sucesivos en una escala de tiempo corto (microtiempo). Sin embargo, para escalas de tiempo que exceden los segundos, el hipocampo parece utilizar un mecanismo diferente. En un estudio reciente (Mau et al., 2018) se ha demostrado que estas células también presentan actividad que puede fluctuar en periodos de tiempo más largos (horas o incluso días). Ambos mecanismos podrían permitir la codificación temporal de eventos en escalas de tiempo muy diferentes. Además, el paso de un rango de tiempo corto (microtiempo) a uno

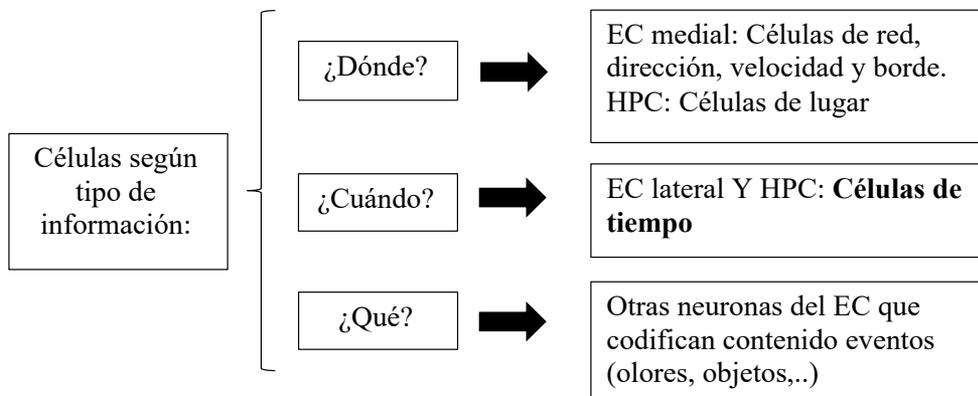
más largo (macro tiempo) se produce de una manera gradual. En estudios anteriores, se había observado que al aumentar los tiempos de retardo las secuencias de actividad siguen siendo muy similares, y que existe un gran número de neuronas que mantienen su actividad (Eichenbaum, 2014). Por otro lado, se observó que otras neuronas se pueden activar o desactivar, incluyendo en este grupo neuronas que no estaban inicialmente dentro de esta población de células de tiempo (reprogramación). Una teoría popular es que el hipocampo debe distinguir entre eventos que ocurren con minutos o con horas de diferencia a través de la población celular. Sin embargo, hasta ahora, estos dos fenómenos nunca se han observado simultáneamente, lo que sería necesario para poder atribuir una capacidad de codificación temporal de amplio rango al hipocampo (Mau et al., 2018). La persistencia y la variación de la información temporal a lo largo de escalas de tiempo prolongado apoyan la idea de que el hipocampo almacena y modifica los patrones de activación para apoyar la memoria.

### 3.3 La memoria episódica

Para que nuestro encéfalo genere una memoria episódica es necesario poder ordenar los recuerdos en el espacio y el tiempo. La dificultad radica en que los recuerdos no son contiguos temporalmente y los contextos cambian. Para poder ubicar los recuerdos en nuestra memoria es necesario tener en cuenta el ¿dónde?, ¿cuándo? y ¿qué?, para así, mediante un sistema interno, poder organizar dicha información.

Hasta el momento sabemos que las regiones encefálicas encargadas de la memoria episódica son la corteza entorrinal (EC) y el hipocampo (HPC). Esto es posible gracias a una comunicación mutua entre estas dos regiones, mediante la cual la EC le transmite la información de forma instantánea al hipocampo sobre los sucesos que el sujeto está realizando en ese mismo instante. Para poder entender la función de las células de tiempo en la memoria episódica es necesario entender qué células están implicadas en este proceso y como se logra codificar toda la información.

Las células implicadas en generar la información necesaria para codificar esta memoria se pueden clasificar en 3 grupos:



Actualmente se piensa que, para poder almacenar y generar los recuerdos, estos se codifican de forma que la EC mandaría parte de la información del evento al hipocampo (principalmente información referente a ubicación y contenido) para que este lo condense con la información temporal, generando un único patrón neuronal que haría referencia a ese evento. Esto permitiría almacenarlo en la memoria a largo plazo de una forma más simplificada, con el objetivo de que a la hora de recordar dicho suceso sea más sencillo recuperar la información (Sugar & Moser, 2019). El hipocampo tiene la capacidad de separar estos patrones, siendo capaz de distinguir eventos muy similares y representarlos de forma distinta, para que puedan coexistir con las menores interferencias posibles (Wilson et al., 2006). Por ello, cuando se produce un envejecimiento neurocognitivo, ante eventos distintos pero muy similares, estos pueden compartir rasgos del patrón, lo que puede hacer que ambos recuerdos se confundan en la memoria (finalización de patrón). Es por ello por lo que con la edad se hace más complicado distinguir eventos muy parecidos (Wilson et al., 2006).

Se ha estudiado la implicación de la EC en la memoria episódica y su relación con la conexión de la región CA1 del hipocampo (Kitamura et al., 2014). La EC presenta tanto células de lugar como de tiempo, por lo que tiene un papel crítico en la memoria episódica. Se cree que las conexiones desde la capa III de la EC al CA1 del hipocampo impulsan la asociación temporal de los eventos no contiguos (Suh et al., 2011). Las células de tiempo de la EC son capaces de medir la duración propia de un evento, pero no de ubicar ese evento en un contexto temporal mayor, que implica el orden temporal de eventos no contiguos. La organización temporal de eventos diferentes, por tanto, sería responsabilidad de las células de tiempo del hipocampo. Esta capacidad del hipocampo fue comprobada mediante el estudio de pacientes amnésicos que tenían el lóbulo temporal medial dañado, en el que pudieron concluir que sin hipocampo no es posible establecer un orden temporal, pero sí ser capaces de medir la duración de los sucesos (Palombo et al., 2020).

Respecto a la codificación del espacio fue muy importante el descubrimiento de las células de dirección, velocidad, borde y las células de red (en rejilla o *grid cells*). Las células de red (Hafting et al., 2005) han permitido descubrir un sistema de navegación espacial interno que se encuentra muy relacionado con la memoria episódica. Se piensa que este tipo de sistemas son los que usa nuestro cerebro para organizar los recuerdos anclándolos en el tiempo y espacio. Por lo tanto, existirían mapas cognitivos tanto de lugar como temporales. Las células de red se encargan de generar un patrón de disparo hexagonal de la superficie que se recorre, es decir, generan un mapa mientras el sujeto se traslada por el espacio (Figura 12) (Kraus et al., 2015). Estas células son importantes para la memoria episódica porque sus patrones de disparo se modulan según el tiempo y la distancia (Kraus et al., 2015). Se piensa que las células de red podrían impulsar la asignación de las células de lugar en el

hipocampo (Rowland et al., 2016), estando este proceso implicado en la condensación de los mapas espaciales de la EC a las células de lugar del hipocampo.

La EC recibe información (señales espaciales) de otras áreas del encéfalo para poder generar las células de red y a su vez transmitir la información posicional y direccional a las neuronas piramidales del hipocampo. Esta información es recibida por las células de lugar, cuya función es activarse cuando nos encontramos en un lugar concreto, realizando la codificación de la posición que ocupa el sujeto en el espacio (Moser et al., 2008). Así, los patrones de disparo de la EC, los cuales están espaciados, se transforman en un solo pico de disparo en el hipocampo (Figura 12) (Fyhn et al., 2004). Esto podría apoyar la idea mencionada anteriormente de que la EC impulsa la formación de las células de lugar en el hipocampo. Este planteamiento también está apoyado por un estudio en el cual dañaron las células de la capa III entorrinal que conecta con las células piramidales de CA1. Comprobaron que al cortar esta vía se producía un déficit en la codificación espacial, y los campos de disparo de CA1 asociados a células de lugar eran más grandes y dispersos (menor resolución) (Brun et al., 2008).

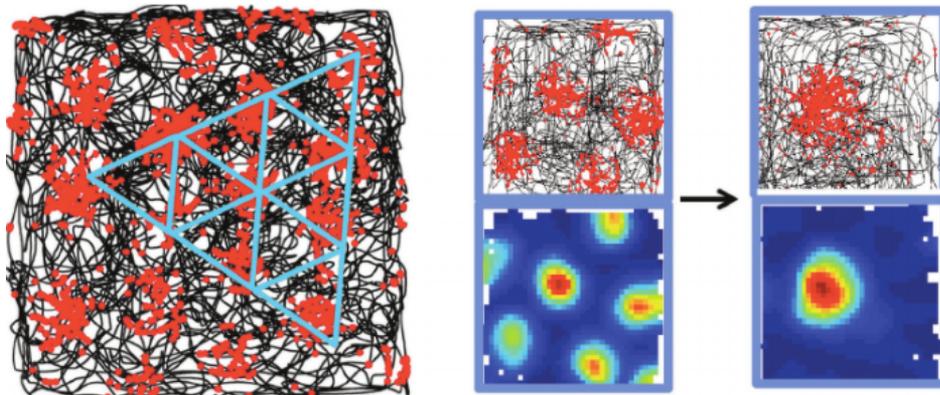


Figura 12. Representación de la actividad de las grid cells en la EC (izquierda) y la actividad de las células de lugar en el hipocampo (derecha). Las líneas negras indican el desplazamiento del animal y, en rojo, se indican las zonas donde se produjo un disparo (impulso) neuronal. En las imágenes de la parte inferior se representa la actividad neuronal, distinguiendo en rojo la máxima actividad y en azul la zona de menor actividad. (Moser et al., 2015)

Las células de lugar presentan variaciones en las secuencias de sus ondas theta cuando un sujeto sale de los límites de un entorno familiar para poder adaptarse. Por lo tanto, cuando un animal cambia a un entorno distinto, los patrones de activación de las células de lugar van cambiando progresivamente para generar una nueva representación del lugar (Huxter et al., 2003). Esto sugiere que el hipocampo codificaría distintas secuencias que son específicas de cada lugar. Este mecanismo progresivo es similar al utilizado por las células de tiempo cuando se modifican los tiempos establecidos en los ensayos (reprogramación).

Además, se ha visto que solo el hipocampo es capaz de almacenar dicha información (posicionamiento del sujeto), pudiendo recuperar las mismas representaciones espaciales. Esta

característica hace que se piense que esta información espacial sea el elemento que, en la memoria episódica, permite calcular la ubicación de un sujeto dentro de un contexto. Esto lo consigue transformando las señales sensoriales que recibe en una serie de representaciones que puedan ser distinguidas aunque cambien otras partes del contexto, para poder ser recuperadas (Fyhn et al., 2004). En un estudio muy reciente en el que lesionaban la región de la EC, observaron que se produjo un déficit en la codificación del espacio por parte de las neuronas de CA1 (Sabariego et al., 2019). Este descubrimiento apoya el hecho de que las neuronas de CA1 dependen de la información que le transmite la EC para la codificación espacial.

Otra característica observada en las células de tiempo, muy importante para la tarea de memoria, es que sus patrones de disparo tienden a estabilizarse para promover que se agrupen eventos en el tiempo (Umbach et al., 2020). Las células de tiempo del hipocampo tienen una función muy importante en la memoria episódica, ya que su rasgo más característico es que presentan distintos patrones de disparo según cuando ocurrió un evento en el tiempo a la hora de ser recordado. Como se mencionó anteriormente en el apartado 3.2, se cree que, para que se puedan organizar los eventos, es clave la precesión de fase, ya que esta se ha observado en la codificación de la memoria.

## 4. Conclusiones

1. Las células de tiempo en el hipocampo son neuronas piramidales ubicadas en las regiones CA1, CA2 Y CA3.
2. Las células de tiempo deben representar en conjunto un rango de tiempo concreto. Su caracterización se basa en la localización de un grupo de células donde cada una, de manera individual, representa un momento concreto dentro de dicho rango. Su actividad se observa en forma de ondas theta.
3. La función principal de las células de tiempo es la codificación temporal, tanto en microtiempo como macrotiempo, y la organización temporal de eventos contiguos y no contiguos.
4. Las células de tiempo pueden convertirse en células de lugar, pasando a ejercer una función de codificación espacial, tanto de entornos reducidos como de entornos amplios.
5. Se cree que la precesión de fase es el mecanismo usado por las células del hipocampo para la generación de la memoria episódica.
6. Las células piramidales del hipocampo son imprescindibles para la codificación de la memoria episódica. Se cree que deben existir mapas cognitivos, espaciales y temporales, sobre los que se apoyaría el hipocampo para generar patrones específicos de cada evento, en lo que tendría un rol importante la precesión de fase. Esto permitiría simplificar la tarea de almacenar y recordar sucesos.

## Conclusions

1. The time cells in the hippocampus are pyramidal neurons located in the CA1, CA2 and CA3 regions.
2. Time cells must represent together a specific time range. Their characterization is based on the localization of a group of cells where each one, individually, represents a specific time within that range. Their activity is observed in the form of theta waves.
3. The main function of time cells is temporal coding, both in microtiming and macrotiming, and the temporal organization of contiguous and non-contiguous events.
4. Time cells can become place cells, becoming a spatial encoding function of both small and large environments.
5. Phase precession is believed to be the mechanism used by hippocampal cells for episodic memory generation.
6. Hippocampal pyramidal cells are essential for encoding episodic memory. It is believed that there must be, spatial and temporal cognitive maps, on which the hippocampus would rely to generate event-specific patterns, in which phase precession would play an important role. This would simplify the tasks of storing and remembering events.

## 5. Bibliografía

- Alcaraz, V. M. (2000). *Estructura y función del sistema nervioso*. UNAM.
- Amaral, D. G., & Witter, M. P. (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. *Neuroscience*, 31(3), 571-591. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90424-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90424-7)
- Andersen, P., Bliss, T. V. P., & Skrede, K. K. (1971). Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Experimental Brain Research*, 13(2), 222-238. <https://doi.org/10.1007/BF00234087>
- Brun, V. H., Leutgeb, S., Wu, H.-Q., Schwarcz, R., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M.-B. (2008). Impaired Spatial Representation in CA1 after Lesion of Direct Input from Entorhinal Cortex. *Neuron*, 57(2), 290-302. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.11.034>
- Burwell, R. D. (2000). The parahippocampal region: Corticocortical connectivity. *Annals-New York Academy of Sciences*, 911, 25-42.
- Claiborne, B. J., Amaral, D. G., & Cowan, W. M. (1986). A light and electron microscopic analysis of the mossy fibers of the rat dentate gyrus. *Journal of Comparative Neurology*, 246(4), 435-458. <https://doi.org/10.1002/cne.902460403>
- Colgin, L. L. (2016). Rhythms of the hippocampal network. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(4), 239-249. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.21>
- Domínguez Rivas, A. (2014). *Efecto de la molécula CD38 en el aprendizaje y la memoria espacial en un modelo murino* [Máster's thesis, Universidad Veracruzana, Instituto de Ciencias de la Salud]. Universidad Veracruzana, Repertorio Institucional. <https://cdigital.uv.mx/handle/123456789/42625>
- Dragoi, G. (2013). Internal operations in the hippocampus: Single cell and ensemble temporal coding. *Frontiers in systems neuroscience*, 7, Article 46. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00046>
- Dragoi, G., & Buzsáki, G. (2006). Temporal Encoding of Place Sequences by Hippocampal Cell Assemblies. *Neuron*, 50(1), 145-157. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.02.023>
- Droit-Volet, S., & Meck, W. H. (2007). How emotions colour our perception of time. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(12), 504-513. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.09.008>
- Eichenbaum, H. (2014). Time cells in the hippocampus: A new dimension for mapping memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(11), 732-744. <https://doi.org/10.1038/nrn3827>
- Freund, T. F., & Buzsáki, G. (1996). Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, 6(4), 347-470. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1996\)6:4<347::AID-HIPO1>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:4<347::AID-HIPO1>3.0.CO;2-I)

- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M.-B. (2004). Spatial Representation in the Entorhinal Cortex. *Science*, *305*(5688), 1258-1264.  
<https://doi.org/10.1126/science.1099901>
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, *436*(7052), 801-806. <https://doi.org/10.1038/nature03721>
- Huxter, J., Burgess, N., & O'Keefe, J. (2003). Independent rate and temporal coding in hippocampal pyramidal cells. *Nature*, *425*(6960), 828-832. <https://doi.org/10.1038/nature02058>
- Ishizuka, N. (2001). Laminar organization of the pyramidal cell layer of the subiculum in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *435*(1), 89-110. <https://doi.org/10.1002/cne.1195>
- Kitamura, T., Pignatelli, M., Suh, J., Kohara, K., Yoshiki, A., Abe, K., & Tonegawa, S. (2014). Island Cells Control Temporal Association Memory. *Science*, *343*(6173), 896-901.  
<https://doi.org/10.1126/science.1244634>
- Kraus, B. J., Brandon, M. P., Robinson, R. J., Connerney, M. A., Hasselmo, M. E., & Eichenbaum, H. (2015). During Running in Place, Grid Cells Integrate Elapsed Time and Distance Run. *Neuron*, *88*(3), 578-589. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.031>
- Lavenex, P., Lavenex, P. B., & Amaral, D. G. (2007). Postnatal Development of the Primate Hippocampal Formation. *Developmental Neuroscience*, *29*(1-2), 179-192.  
<https://doi.org/10.1159/000096222>
- López Gallardo, M., & López Gallardo, M. (1995). *Desarrollo de las células piramidales del hipocampo de rata y estudio de su contenido en ADN* [Doctoral dissertation, Universidad Complutense de Madrid] E-Prints Complutense.. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/4290/>
- Lorente De Nó, R. (1934). Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. *Journal für Psychologie und Neurologie*, *46*, 113-177.
- Lusk, N. A., Petter, E. A., MacDonald, C. J., & Meck, W. H. (2016). Cerebellar, hippocampal, and striatal time cells. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *8*, 186- 192.  
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.020>
- Lynch, M. C. (2004). Estrategias de aprendizaje y enseñanza en la educación del menor de 6 años. *Acción Pedagógica*, *13*(2), 154-161.
- MacDonald, C. J., Carrow, S., Place, R., & Eichenbaum, H. (2013). Distinct Hippocampal Time Cell Sequences Represent Odor Memories in Immobilized Rats. *Journal of Neuroscience*, *33*(36), 14607-14616. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1537-13.2013>
- MacDonald, C. J., Lepage, K. Q., Eden, U. T., & Eichenbaum, H. (2011) Hippocampal “Time Cells” Bridge the Gap in Memory for Discontiguous Events. *Neuron*, *71*(4), 737-749. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.012>

- Mau, W., Sullivan, D. W., Kinsky, N. R., Hasselmo, M. E., Howard, M. W., & Eichenbaum, H. (2018). The Same Hippocampal CA1 Population Simultaneously Codes Temporal Information over Multiple Timescales. *Current Biology*, 28(10), 1499-1508.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.03.051>
- Moser, E. I., Kropff, E., & Moser, M.-B. (2008). Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System. *Annual Review of Neuroscience*, 31(1), 69- 89. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723>
- Mosko, S., Lynch, G., & Cotman, C. W. (1973). The distribution of septal projections to the hippocampus of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 152(2), 163-174. <https://doi.org/10.1002/cne.901520204>
- Muñoz, M. (2007). De la neuropsicología a la neuroanatomía de la memoria declarativa. *EduPsykhé: Revista de psicología y psicopedagogía*, 6(2), 223-244.
- Netter, F. H. (2011). *Atlas de Anatomía Humana+ StudentConsult*. Elsevier España.
- O'Keefe, J., & Recce, M. L. (1993). Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus*, 3(3), 317-330. <https://doi.org/10.1002/hipo.450030307>
- Palombo, D. J., Reid, A. G., Thavabalasingam, S., Hunsberger, R., Lee, A. C. H., & Verfaellie, M. (2020). The Human Medial Temporal Lobe Is Necessary for Remembering Durations within a Sequence of Events but Not Durations of Individual Events. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 32(3), 497-507. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01489](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01489)
- Pastalkova, E., Itskov, V., Amarasingham, A., & Buzsaki, G. (2008). Internally Generated Cell Assembly Sequences in the Rat Hippocampus. *Science*, 321(5894), 1322-1327. <https://doi.org/10.1126/science.1159775>
- Per, A., Richard, M., David, A., Tim, B., & John, O. (s. f.). Historical Perspective: Proposed Functions, Biological Characteristics, and Neurobiological Models of the Hippocampus. En *The Hippocampus Book* (pp. 9-36). Oxford University Press. Recuperado de 14 de mayo de 2021, <https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195100273.001.0001/acprof-9780195100273-chapter-2>
- Pickel, V. M., Segal, M., & Bloom, F. E. (1974). A radioautographic study of the efferent pathways of the nucleus locus coeruleus. *Journal of Comparative Neurology*, 155(1), 15-41. <https://doi.org/10.1002/cne.901550103>
- Qasim, SE, Fried, I. y Jacobs, J. (2021). Precisión de fase en el hipocampo humano y la corteza entorrinal. *Móvil*, 184 (12), 3242-3255. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.017>
- Ramon y Cajal, S. (1911). Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. *Maloine, Paris*, 2, 153-173.

- Rowland, D. C., Roudi, Y., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2016). Ten Years of Grid Cells. *Annual Review of Neuroscience*, 39(1), 19-40. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070815-013824>
- Sabariego, M., Schönwald, A., Boubilil, B. L., Zimmerman, D. T., Ahmadi, S., Gonzalez, N., Leibold, C., Clark, R. E., Leutgeb, J. K., & Leutgeb, S. (2019). Time Cells in the Hippocampus Are Neither Dependent on Medial Entorhinal Cortex Inputs nor Necessary for Spatial Working Memory. *Neuron*, 102(6), 1235-1248.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.005>
- Salz, D. M., Tiganj, Z., Khasnabish, S., Kohley, A., Sheehan, D., Howard, M. W., & Eichenbaum, H. (2016). Time Cells in Hippocampal Area CA3. *The Journal of Neuroscience*, 36(28), 7476-7484. <https://www.jneurosci.org/content/36/28/7476>
- Shah. (s. f.). *The study of patient henry Molaison and what it taught us over past 50years: Contributions to neuroscience.* Recuperado de: <https://www.jmhbb.org/article.asp?issn=0971-8990;year=2014;volume=19;issue=2;spage=91;epage=93;aulast=Shah>
- Shimbo, A., Izawa, E.-I., & Fujisawa, S. (2021). Scalable representation of time in the hippocampus. *Science Advances*, 7(6), eabd7013. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd7013>
- Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). THE MEDIAL TEMPORAL LOBE. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), 279-306. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130>
- Sugar, J., & Moser, M.-B. (2019). Episodic memory: Neuronal codes for what, where, and when. *Hippocampus*, 29(12), 1190-1205. <https://doi.org/10.1002/hipo.23132>
- Suh, J., Rivest, A. J., Nakashiba, T., Tominaga, T., & Tonegawa, S. (2011). Entorhinal Cortex Layer III Input to the Hippocampus Is Crucial for Temporal Association Memory *Science*, 334(6061), 1415-1420. <https://doi.org/10.1126/science.1210125>
- Tresguerres, F., & A, J. (2005). Fisiología humana. *Fisiología humana*, 1178-1178.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*, 26(1), 1-12. <https://doi.org/10.1037/h0080017>
- Umbach, G., Katak, P., Jacobs, J., Kahana, M., Pfeiffer, B. E., Sperling, M., & Lega, B. (2020). Time cells in the human hippocampus and entorhinal cortex support episodic memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(45), 28463-28474. <https://doi.org/10.1073/pnas.2013250117>
- Vizi, E. S., & Kiss, J. P. (1998). Neurochemistry and pharmacology of the major hippocampal transmitter systems: Synaptic and nonsynaptic interactions. *Hippocampus*, 8(6), 566-607. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:6<566::AID-HIPO2>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:6<566::AID-HIPO2>3.0.CO;2-W)
- Wang, Y., Romani, S., Lustig, B., Leonardo, A., & Pastalkova, E. (2015). Theta sequences are

essential for internally generated hippocampal firing fields. *Nature Neuroscience*, 18(2), 282-288. <https://doi.org/10.1038/nn.3904>

Wilson, I. A., Gallagher, M., Eichenbaum, H., & Tanila, H. (2006). Neurocognitive aging: Prior memories hinder new hippocampal encoding. *Trends in Neurosciences*, 29(12), 662-670. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.10.002>

Zigmond, M. J., & 1941-. (1999). *Fundamental neuroscience*. Academic Press. <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201300026300>