

ciencia

Revista de la Academia Mexicana de Ciencias

Neurobiología de los sentidos

Desde el Instituto de
Neurobiología

La audición:
ventana a la
interacción social

La retina como
reflejo de la salud

El olfato,
la respiración y la
actividad cerebral

Receptores en la
piel para el tacto
y el dolor

El mundo
de los sentidos
y los alucinógenos

La sal del suelo

Inmunoterapia
para combatir
el cáncer





CONSEJO DIRECTIVO

agosto 2023 – agosto 2026

Presidente

José Antonio Seade Kuri

Vicepresidenta

Telma Gloria Castro Romero

Tesorera

Gloria Soberón Chávez

Secretarios

Elva Guadalupe Escobar Briones

Sergio López Ayllón

Presidentes de las Secciones Regionales de la AMC

Sección Centro-Occidente: María Patricia Arias Rozas

Sección Centro-Sur: María del Carmen Cisneros Gudiño

Sección Noreste: Oliverio Santiago Rodríguez Fernández

ciencia

Revista de la Academia Mexicana de Ciencias
enero-marzo 2024 volumen 75 número 1

Desde el Comité Editorial	3
<i>Alonso Fernández Guasti</i>	

Desde el Instituto de Neurobiología

Atisbo al desarrollo de las neurociencias en México	6
<i>Carlos Arámburo de la Hoz</i>	

Neurobiología de los sentidos

Presentación	12
<i>Teresa Morales Guzmán y Abimael González Hernández</i>	
La retina como reflejo de la salud	14
<i>Ramsés Noguez Imm, Alfredo Alaniz Palacios y Stéphanie C. Thébault</i>	
El olfato, la respiración y la actividad cerebral	20
<i>Fernando Peña-Ortega</i>	
La audición: ventana a la interacción social	26
<i>Hugo Merchant y Germán Mendoza</i>	
¿Por qué me gusta la comida que me gusta?	34
<i>Rafael Sandoval Rodríguez y Luis A. Tellez Lima</i>	
Receptores en la piel para el tacto y el dolor	42
<i>Abimael González Hernández, Antonio Espinosa de los Monteros-Zúñiga y Miguel Condés-Lara</i>	
Trastornos de sueño y sensibilidad al dolor	48
<i>Carlos Javier Martínez-Magaña y Janet Murbartián</i>	
Procesamiento predictivo en el cerebro	54
<i>Mario Treviño Villegas</i>	
La enfermedad de Alzheimer y su impacto en la percepción	60
<i>David Alcántara González y Argelia Rosillo de la Torre</i>	
Agnosias: percepción desprovista de significado	68
<i>Alfredo de Jesús Manzano García y Mariana Fraustro Méndez</i>	
El mundo de los sentidos y los alucinógenos	74
<i>Montserrat Armenta Reséndiz</i>	

Novedades científicas

La sal del suelo	83
<i>Elizabeth Chávez-García</i>	

De actualidad

Inmunoterapia para combatir el cáncer	88
<i>Mónica Quiterio Sánchez, Norberto Pedroza Cervantes y Heriberto Prado García</i>	

Reconocimiento

Dalila Aldana Aranda. Camino del Conocimiento Científico	94
--	----

Noticias de la AMC



Portada: Pixabay.



Separador: Pixabay.

ciencia, revista de la Academia Mexicana de Ciencias, volumen 75, número 1, correspondiente a enero-marzo de 2024, es una publicación electrónica trimestral, editada y distribuida por la Academia Mexicana de Ciencias, A. C., con domicilio en Casa Tlalpan, km 23.5 de la Carretera Federal México-Cuernavaca, Av. Cipreses S/N, Col. San Andrés Totoltepec, Alcaldía Tlalpan, C. P. 14400, Ciudad de México, tel. 55 5849 4905, www.revistaciencia.amc.edu.mx, rciencia@unam.mx.

Editor responsable legal: Francisco Salvador Mora Gallegos. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del Título: 04-2001-072510183000-102, expedido el 25 de julio de 2001; ISSN 2954-5285, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Fecha de última modificación: 24 de marzo de 2023. Certificado de Licitud de Título y Contenido 17371, expedido por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación.

El contenido de los artículos es responsabilidad exclusiva de sus autores y no refleja de manera alguna el punto de vista de la Academia Mexicana de Ciencias. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio sin la autorización expresa de la Academia Mexicana de Ciencias.

ciencia

Revista de la Academia Mexicana de Ciencias
enero-marzo 2024 volumen 75 número 1

Director fundador

Ignacio Bolívar Urrutia (1850-1944)

Director

Alonso Fernández Guasti

Comité editorial

Raúl Antonio Aguilar Roblero
Dalila Aldana Aranda
Raymundo Cea Olivares
Gabriela Dutrénit Bielous
Gerardo Gamba Ayala
Adolfo Guzmán Arenas
Juan Pedro Laclette San Román
Miguel Ángel Pérez de la Mora
Carlos Prieto de Castro
Sergio Sánchez Esquivel
Alicia Ziccardi Contigiani

Editora

Rosanela Álvarez

Corrección y enlace con autores

Leticia García Urriza

Social Media

José Eduardo González Reyes

Diseño y formación

Intidrinero, S.A. de C.V.

Ilustradora

Ana Viniegra, pp. 15, 21, 35, 43, 51, 61
Pixabay: pp. 4, 7, 8, 13, 24, 27, 29, 32, 33, 36, 39, 46, 47, 49, 50, 55, 65, 66, 75, 77, 78, 80, 85, 86
Firefly (IA generativa de Adobe): pp. 69, 70, 72, 73, 89

Red

Walter Galván Tejada

Academia Mexicana de Ciencias, A.C.

Casa Tlalpan, km 23.5 de la Carretera Federal México-Cuernavaca, Av. Cipreses S/N,
Col. San Andrés Totoltepec, Del. Tlalpan, C.P. 14400, Ciudad de México
tel.: 55 5849 4905

www.revistaciencia.amc.edu.mx



@CienciaAMC



Este número de la revista *Ciencia* ha sido posible gracias al patrocinio del



Desde el Comité Editorial

Muy bienvenidos a este nuevo número de la revista *Ciencia*, dedicado –en su sección temática– a la neurobiología de los sentidos. La percepción sensorial es el proceso mediante el cual nuestros cerebros perciben, interpretan y le dan sentido al mundo que nos rodea. La información que obtenemos con nuestros sentidos, y es procesada por el cerebro, está estrechamente vinculada con los procesos mentales que ordenan la realidad. El estudio de la percepción sensorial es una de las áreas más fascinantes de las neurociencias.

En el primer artículo, “La retina como reflejo de la salud”, aprendemos que, a través de los ojos, es posible determinar el riesgo que tiene un individuo a desarrollar diabetes. Se trata de una técnica diagnóstica científica basada en el análisis de un tipo de ondas que se generan en la retina por estímulos luminosos. La detección de oscilaciones espontáneas, mediante el electroretinograma, puede ayudar a diagnosticar la diabetes tipo 2 desde etapas muy tempranas, lo cual es muy valioso para su tratamiento oportuno. En el siguiente texto, “El olfato, la respiración y la actividad cerebral”, encontramos que el sistema olfatorio procesa moléculas medioambientales y controla la actividad global del cerebro al percibir la respiración. La actividad rítmica respiratoria organiza funciones que van más allá del olfato, incluida la cognición. Esto explica la relación entre alteraciones del olfato y varios trastornos neurológicos, así como los beneficios de los ejercicios respiratorios en la salud física y mental. Por ejemplo, inspiramos y sostenemos el aire cuando pensamos que algo nos va a doler.

Por otro lado, el sistema auditivo transforma las vibraciones del aire en señales nerviosas que se transmiten del oído interno a la corteza cerebral auditiva. Nuestro sistema auditivo es complejo y nos permite comunicarnos a través del lenguaje y la música. Gracias a nuestras capacidades de interacción auditiva grupal, hemos evolucionado formando sociedades estructuradas. La música y el lenguaje son las herramientas de comunicación que nos han permitido esta evolución. No necesitamos aprender a producir vocalizaciones o a expresar conductas musicales sencillas (por ejemplo, seguir el ritmo de una canción con el movimiento de la mano), por lo que se sugiere que el habla y la música son resultados naturales de la organización de nuestro sistema nervioso. Todo esto y más en el escrito titulado “La audición: ventana a la interacción social”.

“¿Por qué me gusta la comida que me gusta?” aborda la manera como establecemos asociaciones entre los alimentos y su valor energético y el porqué nos gusta cómo saben. Aunque respondamos honestamente, nuestras respuestas seguramente omitirán las verdaderas razones. Sigue leyendo y encontrarás cómo las señales producidas por el tubo digestivo determinan nuestras preferencias alimenticias. Sorpréndete de descubrir que las propiedades gustativo-hedónicas de los alimentos



sólo tienen un papel secundario en comparación con sus características nutrimental-calóricas. Los autores nos invitan a realizar el siguiente ejercicio: piensa en tus alimentos preferidos, averigua cuántas calorías tienen. Luego, vuelve a preguntarte si realmente es su sabor lo que los hace irresistibles: en el caso de muchos de ellos, más que el sabor, son las calorías.

Tocamos con la piel, pero sentimos con el cerebro. ¿Cómo la piel traduce y transmite la información de la periferia al cerebro? Toda información sensorial, incluido el tacto, se transmite por neuronas. ¿Cómo se generan las descargas eléctricas de estas neuronas?

En el artículo “Receptores en la piel para el tacto y el dolor” encuentra las bases moleculares que originan la transmisión táctil y de temperatura; descubre qué son y cómo funcionan los sensores fisiológicos de temperatura y presión.

Después de repasar los cinco sentidos fundamentales, esta sección continúa con el artículo “Trastornos de sueño y sensibilidad al dolor”, que describe cómo se altera la sensibilidad al dolor si tienes trastornos de sueño. Millones de personas alrededor del mundo no duermen lo suficiente, lo que se asocia a problemas de salud. ¿Por qué dormimos? ¿Por qué destinamos más de un tercio de nuestra vida a este estado? ¿Qué importancia tiene dormir para nuestra salud? Investigar y comprender los mecanismos que subyacen a esta compleja relación entre el sueño y el dolor es la clave para diseñar estrategias de prevención y tratamientos efectivos para el manejo clínico de los pacientes afectados por algún trastorno de sueño y para evitar el desarrollo de dolor crónico.

Adéntrate en el mundo de la predicción cerebral. Aprende que el cerebro crea y actualiza modelos mentales para procesar y predecir información de su entorno. En el texto “Procesamiento predictivo en el cerebro” descubre por qué este procesamiento es relevante para el aprendizaje motor; por ejemplo, golpear una pelota en un partido requiere anticipar el momento y el lugar adecuados, lo que involucra estrategias predictivas y prospectivas. Para ello la visión debe de estar acompañada de señales motoras para acoplar nuestras respuestas. La percepción no es un simple reflejo del mundo externo, sino una construcción activa en la que contrastamos la evidencia sensorial con conocimiento almacenado.

En “La enfermedad de Alzheimer y su impacto en la percepción” descubre que en esta afección –además de pérdida de memoria– hay alteraciones en diversas áreas cerebrales encargadas de la integración de estímulos sensoriales, alteraciones que constituyen biomarcadores de la evolución de la enfermedad. Así, por ejemplo, el desarrollo de pruebas para la identificación de aromas y la capacidad de recordarlos son relevantes para diferenciar un paciente normal de otro con deterioro cognitivo. El problema que representa este mal parece ser severo, ya que

se estima que para 2050 habrá más de 3 millones de personas con enfermedad de Alzheimer sólo en México.

En el artículo “Agnosias: percepción desprovista de significado” aprende que las agnosias son trastornos de la percepción sensorial que no se deben a daños o enfermedades en los órganos de los sentidos, sino a alteraciones en las áreas cerebrales responsables de procesar, reconocer e interpretar la información sensorial. Esto subraya la complejidad perceptiva, mostrando que reconocer va más allá de simplemente detectar. Estas alteraciones pueden ser causadas por traumatismos, tumores o enfermedades neurodegenerativas. Además, las agnosias ofrecen una ventana al intrincado mundo de la senso-percepción y cómo el cerebro da significado a la inmensidad de información que recibe.

En el último texto de la sección temática, “El mundo de los sentidos y los alucinógenos”, encuentra respuesta a esta serie de preguntas: ¿qué sucede en el cerebro cuando se consumen sustancias que alteran la percepción?, ¿cómo es que algunas drogas modifican la percepción sensorial?, ¿qué provocan en el cerebro drogas como el LSD, la psilocibina o la mescalina? Descubre que algunos de los efectos de los alucinógenos persisten más allá de la presencia de la droga en el cuerpo, lo que refleja modificaciones duraderas en el cerebro. Resulta interesante el hecho, sin embargo, de que en la última década han proliferado las investigaciones sobre el impacto de las drogas psicodélicas en el tratamiento de la depresión, la ansiedad y los trastornos por consumo de sustancias.

En nuestro artículo de Novedades Científicas, “La sal del suelo”, descubre que la acumulación de sales en los suelos altera sus propiedades y deteriora la producción de alimentos, así como el almacenamiento de agua. Estos efectos se han acelerado por la intervención humana y por la crisis climática global, con consecuencias sociales como el abandono de tierras, el empobrecimiento y la migración

de los pobladores. Los suelos afectados por sales se encuentran distribuidos en todo el mundo. Si no se toman acciones para controlar y prevenir la salinización del suelo, se incrementará exponencialmente el riesgo de la pérdida de ecosistemas, la escasez de alimentos y las migraciones masivas.

En la sección De Actualidad entérate de que el cáncer es uno de los padecimientos que provocan más muertes al año. A lo largo de los años se han ido perfeccionando diferentes métodos para combatir el cáncer por medio del sistema inmunológico. Cuando las células sufren algún daño o mutación irreparable, son eliminadas por el sistema inmunológico, en lo que se conoce como fase de eliminación. ¿Qué células del sistema inmune se encargan de destruir a las células cancerosas?, ¿a través de qué mecanismos? ¿Cómo funciona la inmunoterapia y qué ventajas representa frente a otras terapias? En México, desafortunadamente, hay muy pocos hospitales que ofrecen este tipo de terapias y, además, algunas de ellas deben ser personalizadas para cada paciente, lo que aumenta mucho los costos.

¡Otra vez estamos de plácemes! La doctora Dalila Aldana Aranda, miembro de nuestro Comité Editorial, recibió un premio por su contribución al desarrollo del programa Pasaporte al Camino del Conocimiento Científico. Hace 15 años Dalila Aldana y otros investigadores entusiastas de la sección Sureste de la Academia Mexicana de Ciencias decidieron contribuir al fortalecimiento de la educación con iniciativas innovadoras a través del desarrollo de programas de comunicación de la ciencia con metodologías interactivas que permiten la apropiación social del saber científico. El programa tiene como objetivo principal crear una cultura científica en la sociedad. Se estableció también el propósito de sostener un diálogo abierto e interactivo entre un buen ponente y la audiencia, en general jóvenes curiosos. Enhorabuena. Nuestras felicitaciones.

ALONSO FERNÁNDEZ GUASTI
Director

Atisbo al desarrollo de las neurociencias en México

En nuestro país existe una importante tradición de investigación en el campo de las neurociencias, construida a lo largo de muchas décadas gracias al esfuerzo de grupos pioneros que forjaron, con ahínco y visión, las bases para el desarrollo de esta relevante área del conocimiento en diversas instituciones en México.

Los antecedentes del desarrollo de las neurociencias se pueden trazar desde el siglo XIX y primeros lustros del XX, décadas en que es posible reconocer a médicos y académicos vinculados a la antigua Escuela Nacional de Medicina que hicieron contribuciones en el estudio del sistema nervioso, como Manuel Carmona y Valle, Francisco Ortega y del Villar, Anastasio Vergara o Fernando Ocaranza.

Desde sus orígenes, la Facultad de Medicina de la UNAM ha estado vinculada al cultivo de las neurociencias. Pioneros como José Joaquín Izquierdo impulsaron el desarrollo de la fisiología experimental. A lo largo de las décadas, diversos académicos de esta Facultad han contribuido a entender el funcionamiento del cerebro. Desde la Facultad de Medicina se han generado interacciones con hospitales e institutos del sector salud fortaleciendo grupos de trabajo relacionados con las neurociencias.

Un acontecimiento que contribuyó al desarrollo de las neurociencias fue la llegada de los exiliados republicanos, algunos de ellos discípulos de la escuela de Santiago Ramón y Cajal en España. Así, por ejemplo, en 1941 se fundó el Laboratorio de Estudios Médicos y Biológicos (LEMB) dentro de la Escuela Nacional de Medicina. En 1944 se sumó a este grupo el neurofisiólogo Efrén C. del Pozo, quien había concluido una estancia de investigación con Walter B. Cannon, en la Universidad de Harvard (en donde también habían trabajado dos fisiólogos mexicanos: José Joaquín Izquierdo y Arturo Rosenblueth). En los siguientes años, el LEMB cultivó un enfoque integrativo para el estudio del sistema nervioso, y para 1954, ya con la categoría de Instituto de Estudios Médicos y Biológicos (IEMB), se trasladó a una sede propia en Ciudad Universitaria. Durante esos



años se formaron nuevos investigadores en el estudio del sistema nervioso; varios de ellos permanecieron en el IEMB, mientras que otros buscaron nuevos derroteros. En 1969, bajo la dirección de Guillermo Soberón, esta entidad adquirió el nombre de Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO).

Por otra parte, con la creación del Instituto Nacional de Cardiología (INC) en 1944 y por invitación de su fundador Ignacio Chávez, Isaac Costero y varios de sus estudiantes en el LEMB formaron el departamento de Anatomía Patológica, mientras que Arturo Rosenblueth encabezó el departamento de Fisiología, y Rafael Méndez (otro miembro del exilio español), el de Farmacología. Aquí se formó un grupo de investigadores sobre el sistema nervioso, algunos de los cuales migraron a otras instituciones.

En 1957, se creó la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A. C., de cuyos 19 miembros fundadores la mayoría estaba vinculada con diversas ramas de las neurociencias, y desarrollaban sus actividades docentes y de investigación principalmente en la Escuela de Medicina y el IEMB de la UNAM, en el INC, en la Escuela Nacional de Ciencias

Biológicas (ENCB) del IPN, la Escuela Médico Militar, el Instituto Nacional de Nutrición (INN), y en la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

En 1961, fue creado el Centro de Investigación y Estudios Avanzados (Cinvestav) del IPN bajo la dirección de Arturo Rosenblueth, integrado inicialmente por cuatro departamentos; uno de ellos el de Fisiología, donde algunos grupos se dedicaron al estudio de la actividad neural. Con el paso de los años, en 1985 se constituyó el departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, y a principios de la década de los setenta, se fundó el departamento de Farmacología y Toxicología del Cinvestav, al cual se integraron investigadores que se habían formado en el INC. Bajo la conducción de Julián Villarreal se construyó la Unidad Sur del Cinvestav, en donde se aloja el departamento de Farmacobiología y se desarrollan líneas relacionadas con la neurofarmacología.

En 1964 se inauguró el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), con Manuel Velasco Suárez como su impulsor y primer director, quien mencionó en su discurso inaugural que el Instituto tenía como misión estudiar y dar atención a





La comunidad del Instituto de Neurobiología reunida en la explanada con motivo del XXX Aniversario del INb. Foto: cortesía del INb.

las enfermedades neurológicas, al tratamiento e investigación neuroquirúrgica y al conocimiento de los desórdenes mentales, así como convertirse en un centro de enseñanza en esas especialidades. Años más tarde, en 2011, se creó la Unidad de Neuroinflamación y Enfermedades Neurológicas del IIBO en el INNN.

Desde la segunda mitad de la década de los sesenta y parte de la de los setenta, varios grupos de los departamentos de Fisiología y de Neurobiología del IIBO migraron hacia otros institutos y centros de investigación. Así, Carlos Beyer inició un periplo para fundar grupos de trabajo sobre biología de la reproducción en el departamento de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), luego como responsable de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud en la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), y posteriormente con la creación del Centro de Investigación sobre Reproducción Animal (CIRA) en la Universidad de Tlaxcala mediante un convenio, inicialmente con la UAM y luego con el Cinvestav. Por otra parte, se generó un grupo de neuroendocrinología en la UAM; en tanto, otros grupos se incorporaron a la Unidad de Investigación Biomédica, en el Centro Médico

Nacional del IMSS para trabajar en modelos experimentales de Parkinson y epilepsia. A su vez, Augusto Fernández Guardiola se hizo cargo de la Unidad de Investigaciones Cerebrales del INNN y formó la Unidad de Neurociencias del Instituto Mexicano de Psiquiatría (IMP). Más tarde, en los ochenta, en el IIBO se estableció una estrategia para el desarrollo de investigadores de estos departamentos. Esto se logró a través del establecimiento de unidades periféricas mediante convenios con otras instituciones. De esta manera se formó el Centro de Primates en San Andrés Totoltepec, luego las Unidades de Psicobiología y Conducta y la de Neuroquímica Analítica en el IMP, y posteriormente la Unidad de Neurociencias en la Universidad Veracruzana.

Hacia 1972 se creó el Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia. Por gestiones de Ramón de la Fuente Muñiz, esa entidad se transformó en el Centro Mexicano de Estudios en Salud Mental, el antecedente para la creación del Instituto Mexicano de Psiquiatría (1979). En 2000 cambió su nombre a Instituto Nacional de Psiquiatría (INP).

En la Facultad de Psicología de la UNAM, creada en 1973 pero con orígenes en el Colegio de Psicología de la Facultad de Filosofía y Letras, se cultiva



Unidad de resonancia magnética que se usa en el Instituto de Neurobiología para estudios clínicos. Foto: cortesía del INb.

investigación en varias ramas de las neurociencias, como la psicología experimental, la psicofisiología, las conductas y el análisis del comportamiento, y la neurobiología del desarrollo, entre otras.

En paralelo, a principios de los años setenta, algunos investigadores del Instituto de Biología (IB) de la UNAM, como Guillermo Massieu, Ricardo Tapia, Herminia Pasantes y varios colegas interesados en la neuroquímica se conjuntaron para formar el departamento de Biología Experimental. Este departamento dio origen al Centro de Investigaciones en Fisiología Celular (CIFIC) en 1979, y se transformó en Instituto de Fisiología Celular (IFC) en 1985, organizado en tres departamentos: Bioenergética, Microbiología y Neurociencias.

La mayor parte de los grupos e instituciones que cultivaban las neurociencias (y otras áreas del conocimiento) se encontraban en la Ciudad de México. A partir de la década de los setenta, se hace indispensable impulsar la descentralización de las actividades de investigación científica.

En 1980, los neurofisiólogos chilenos Björn Holmgren y Ruth Urbá se incorporan al Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), y posteriormente, con otros investigadores, logran que el departamento de Ciencias Fisiológicas se convierta en Instituto de Fisiología (1994). En dicho Instituto se realiza investigación en farmacobiología, neurociencias y neuroendocrinología.

Hacia finales de la década de los ochenta, un grupo de investigadores del IIBO, encabezados por Flavio Mena Jara, conciben un proyecto para fortalecer la escuela de neurobiología y se realiza la propuesta para la creación de una entidad dedicada al estudio del sistema nervioso. De esta manera, en 1993 se creó el Centro de Neurobiología (CNb) en la localidad de Juriquilla, Querétaro. En 2002 se transformó en el actual Instituto de Neurobiología (INb), organizado en tres departamentos: Neurobiología Celular y Molecular, Neurobiología del Desarrollo y Neurofisiología, y Neurobiología Conductual y Cognitiva.

Por otra parte, en 1992, la Universidad Veracruzana (UV) fundó el Instituto de Neuroetología como resultado de la colaboración entre investigadores de la unidad periférica de Neurociencias del IIBO con académicos de la UV. Años más tarde, en la UV se consolidó el Centro de Investigaciones Cerebrales (2011), que posteriormente (2020) se convirtió en el Instituto de Investigaciones Cerebrales.

En la Universidad de Guadalajara (UdeG), se fundó el Instituto de Neurociencias en 1994. La labor de Alfredo Feria y Velasco fue crucial. Las áreas que se cultivan ahí son neuroquímica, neurofarmacología, psicofisiología, desarrollo del sistema nervioso, neuropsicología y perturbaciones funcionales de la conducta.

Dentro de la Universidad Autónoma de Yucatán (UADY), se creó el Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” en Mérida, y a partir de 1995 se conjuntó el esfuerzo de profesores con intereses de investigación sobre el sistema nervioso.

El apretado recuento aquí realizado nos muestra una visión –a vuelo de pájaro– que nos permite valorar los esfuerzos para impulsar el desarrollo de las neurociencias a lo largo de casi un siglo. Sin duda, existen más grupos dedicados al estudio de las neurociencias en otras instituciones, tanto públicas como

privadas, en otras regiones del país, que por falta de espacio es imposible comentar. Ciertamente, en nuestro país la investigación y formación de recursos humanos en esta área del conocimiento se ha fortalecido y diversificado. El otro aspecto importante es el reconocimiento a los pioneros que con enorme esfuerzo forjaron estas instituciones que ahora permiten a miles de personas trabajar e indagar sobre el funcionamiento de un órgano maravilloso: el cerebro.

En este sucinto recorrido se aprecian también los vasos comunicantes entre las diversas comunidades de neurocientíficos en nuestro país y la manera en que han influido para promover una fertilización cruzada para la creación de nuevas entidades. Ojalá que eso nos anime a continuar construyendo el gran edificio de las neurociencias en México, buscando nuevos horizontes y retos para colocar a las neurociencias mexicanas como un referente mundial.

Carlos Arámburo de la Hoz

Investigador titular en el Instituto de Neurobiología (INB) de la UNAM, especialista en bioquímica de proteínas. Ha sido parte fundamental en la creación y consolidación del INB.

aramburo@unam.mx

Teresa Morales Guzmán y Abimael González Hernández
(Editores huéspedes)


Presentación

Neurobiología de los sentidos

En septiembre de 2023 el Instituto de Neurobiología (INb) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) conmemoró sus 30 años. Con la creación del INb se fundó el Campus Juriquilla de la UNAM en Querétaro, dando lugar a un polo de desarrollo descentralizado de actividades científicas y de educación superior en el Bajío mexicano. El INb está dedicado al estudio de las neurociencias, particularmente de la neurobiología. Ahí se forman investigadores, técnicos y profesionistas del área, y los proyectos científicos que se llevan a cabo abordan temas de interés nacional. Actualmente, la plantilla académica del INb está formada por 127 académicos y más de 200 estudiantes de posgrado y licenciatura.

El INb es sede de la maestría en Ciencias (Neurobiología), del doctorado en Ciencias Biomédicas y del doctorado en Psicología de la UNAM. Está constituido por 35 laboratorios distribuidos en tres departamentos de investigación: Neurobiología Celular y Molecular; Neurobiología del Desarrollo y Neurofisiología, y Neurobiología Conductual y Cognitiva. Cuenta con el Laboratorio Nacional de Imagenología por Resonancia Magnética (Lanirem) y el Laboratorio Nacional de Visualización Científica Avanzada (Lavis). Destacan los servicios de resonancia magnética a pacientes del sector salud, así como el diagnóstico y tratamiento temprano de más de 1 600 infantes con antecedentes de riesgo de daño cerebral por causas prenatales o perinatales. El INb cuenta con patentes de fármacos y desarrollos tecnológicos relacionadas con la retinopatía, el cáncer y la microscopía.

Este número especial de la revista *Ciencia* da un testimonio breve de temas cultivados por neurocientíficos del INb y de otras instituciones, que en conjunto fortalecen la investigación de las neurociencias en nuestro país. En un primer acercamiento, se aborda una perspectiva histórica del desarrollo de las neurociencias en México. Posteriormente y a través de 10 artículos, se examinan temas relacionados con la neurobiología de los sentidos: la vista, el olfato, el oído, el gusto y el tacto.

Su lectura ofrece la posibilidad de conocer que a través de la **vista** es posible detectar la probabilidad de desarrollar diabetes, y que el **olfato** no sólo detecta aromas, sino también modifica la actividad neuronal y la función cerebral. Leeremos que el sistema **auditivo**, además de detectar sonidos, es un sistema que nos ha permitido desarrollarnos como sociedad. En otro capítulo se considera la pregunta: ¿por qué algunos alimentos son nuestros favoritos?, y veremos que el **gusto** va más allá de la lengua y que la liberación de dopamina en el cerebro es importante. Con respecto al sentido del **tacto**, conoceremos que en la piel existen receptores que se encargan de detectar estímulos inocuos y nocivos. Aun cuando los sentidos parecen operar de forma independiente, estos cinco modos de percibir el mundo en realidad colaboran permitiéndonos entender nuestro entorno. A través de estos sentidos saboreamos y olemos los alimentos, escuchamos y vemos una película, así como sentimos una caricia. Los sentidos nos alertan de situaciones peligrosas, el olor y sabor de un alimento caduco, o el sonido y luces de una sirena de ambulancia.

Más adelante, aprenderemos que si nos desvelamos, nuestro sistema táctil se modifica afectando nuestra sensibilidad al **dolor**. Comprenderemos que la enfermedad de **Alzheimer** es mucho más que

olvidar: en ella todos nuestros sentidos se alteran. Leeremos que, en algunos casos, nuestro cerebro es incapaz de procesar adecuadamente la información que llega de los sentidos generando **agnosias** que provocan, por ejemplo, la incapacidad de reconocer rostros, a pesar de no tener ningún déficit visual. En otro capítulo, veremos que los **alucinógenos**, sustancias que alteran la percepción sensorial, también pueden tener una utilidad terapéutica.

La percepción es vital y nuestros sentidos nos ayudan a detectar peligros, a localizar comida y comunicarnos con otros, de ahí que resulta interesante notar que, más allá de los sentidos clásicos, el cerebro codifica continuamente los estímulos ambientales para poder predecir qué ocurrirá. Esta función **predictiva** del cerebro es esencial y se aborda en el capítulo final.

A casi 30 años de su creación, el INb ha tenido logros científicos importantes que abordan los retos para entender a fondo el funcionamiento del cerebro. Su aportación se extiende más allá de la generación de conocimiento científico, ya que incide de manera notable en la formación de científicos y profesionales comprometidos con la sociedad. Como parte de las actividades académicas de este trigésimo aniversario y al ser la divulgación del conocimiento científico una de las tareas sustantivas de la Universidad, se vuelve importante dejar testimonio escrito de la memoria.

Esperamos, pues, que los temas de este número especial despierten el interés y curiosidad por las neurociencias.



Ramsés Noguez Imm, Alfredo Alaniz Palacios y Stéphanie C. Thébault

La retina

como reflejo de la salud

Académicos de la UNAM desarrollaron un sistema con el que, a través de los ojos, es posible determinar el riesgo que tiene una persona a desarrollar diabetes. Y no se trata de la iriología, sino de una técnica diagnóstica científica basada en el análisis de un tipo de ondas eléctricas que se generan en la retina por estímulos luminosos.

Introducción

En el Instituto de Neurobiología de la UNAM,¹ varios laboratorios están enfocados al estudio de la retina, la capa más interna del globo ocular. En el laboratorio de investigación **traslacional** en salud visual, estamos interesados en entender las oscilaciones eléctricas basales de la retina, que son ondas que se producen aparentemente por la actividad intrínseca de este tejido. Al identificar el o los mecanismos que las producen y determinar sus variaciones en las etapas iniciales de las enfermedades que afectan a la retina (retinopatías), estos padecimientos se podrían tratar de manera temprana y así disminuir sus efectos, e incluso desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Además, es posible aplicar un modelo basado en dichas ondas para predecir el riesgo de enfermedades metabólicas como la diabetes.

Traslacional
Que tiene su base en una comunicación bidireccional entre la investigación clínica y la básica.

■ La retina, ¿qué es y para qué sirve?

■ La retina es un tejido nervioso que recubre el fondo del ojo y se conecta con el cerebro por medio del nervio óptico (véase la Figura 1A). Cuando recibe fotones (los componentes de la luz), los codifica en señales electroquímicas, proceso denominado fototransducción y que tiene lugar en los fotorreceptores.²

La retina posee dos clases de fotorreceptores, los conos y los bastones. Los bastones funcionan en condiciones escotópicas (con muy poca luz) y mesotópicas (con mediana intensidad de luz, como la penumbra), y participan notablemente

¹ Esta labor ha sido posible gracias a los apoyos de Conacyt (Becas #620199, beca posdoctoral CVU487321, proyectos 299625 y CF-2019-1759), y de la DGAPA-UNAM (proyectos PAPIIT IN209317, IN205420 e IN212823).

² En el siguiente enlace puedes encontrar más detalles: <https://ocularis.es/la-retina-del-reves/>.



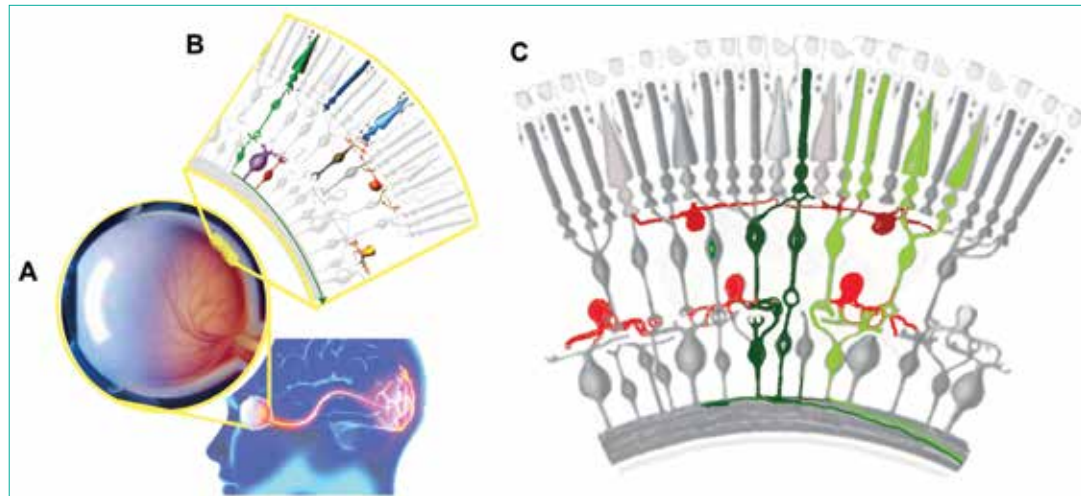


Figura 1. **A)** Estructura del ojo y el nervio óptico; ubicación de la retina y el nervio óptico. **B)** Estructura de la retina: cono/bastón (azul); célula bipolar (café); célula horizontal (naranja); célula amacrina (amarillo); célula ganglionar (morado/rojo); vía de transmisión fotorreceptor-célula bipolar-célula ganglionar (verde). **C)** Circuitos de información: divergencia (verde oscuro); convergencia (verde claro); ambos circuitos se encuentran regulados a la baja por células horizontales (rojo oscuro) y células amacrinas (rojo claro).

en detectar el movimiento. Los conos no funcionan en condiciones escotópicas (en la oscuridad), pero sí en condiciones fotópicas (por ejemplo, luz de medio día); son sensibles al color y contribuyen a ver de forma nítida.

Los fotorreceptores son el origen de dos vías neuronales paralelas que envían información sobre la materia luminiscente reflejada por los objetos a las células ganglionares de la retina —son neuronas de axón mielinizado que forman el nervio óptico— mediante neuronas intermediarias. Estas vías neuronales se llaman ON y OFF, ya que responden a aumentos y disminuciones de la luminiscencia ambiental, respectivamente; detectan el contraste, por ejemplo, si se enciende o apaga un foco, o para ver letras oscuras en un fondo blanco. La información codificada en la retina viaja a través del nervio óptico hacia la corteza cerebral, donde, en conjunto con nuestra memoria, se forman las imágenes del mundo.

Cabe precisar un poco más acerca de las neuronas intermediarias que conectan los fotorreceptores a las células ganglionares. Unas son las células bipolares —neuronas con dos ramificaciones, una dendrita que recibe información de los fotorreceptores y un axón que manda información a las células ganglionares—, que liberan un neurotransmisor excitatorio, o sea promueven el flujo de información, mientras

que otras, las células horizontales y amacrinas, tienen la particularidad de reducir el flujo de información, dado que liberan neurotransmisores inhibitorios (véase la Figura 1B). Las células horizontales y amacrinas son neuronas pequeñas, de axón corto, que integran información; se llaman también interneuronas.

Sí quisiéramos ver la retina como un circuito de información (en verde avanza la información y en rojo se detiene), tendríamos la vía verde integrada por fotorreceptores, células bipolares y células ganglionares, y la vía roja integrada por las células horizontales que inhiben a los fotorreceptores y células bipolares, y las células amacrinas que ejercen acciones similares sobre las células bipolares y ganglionares. Las células horizontales y amacrinas pueden también inhibirse a sí mismas e inhibir lateralmente las vías paralelas de la retina (véase la Figura 1C). Además, la vía verde tiene la característica de que un solo fotorreceptor puede conectar con varias células bipolares, lo que ayuda a amplificar la respuesta de la retina a intensidades de luz muy bajas (lo cual es necesario para ver de noche). Por otro lado, varias células bipolares pueden converger hacia una sola célula ganglionar, concentrando la información de lo que sucede alrededor de su campo receptivo.³

³ Para más información sobre las funciones de la retina, consulta el sitio Webvision: <https://webvision.med.utah.edu>.

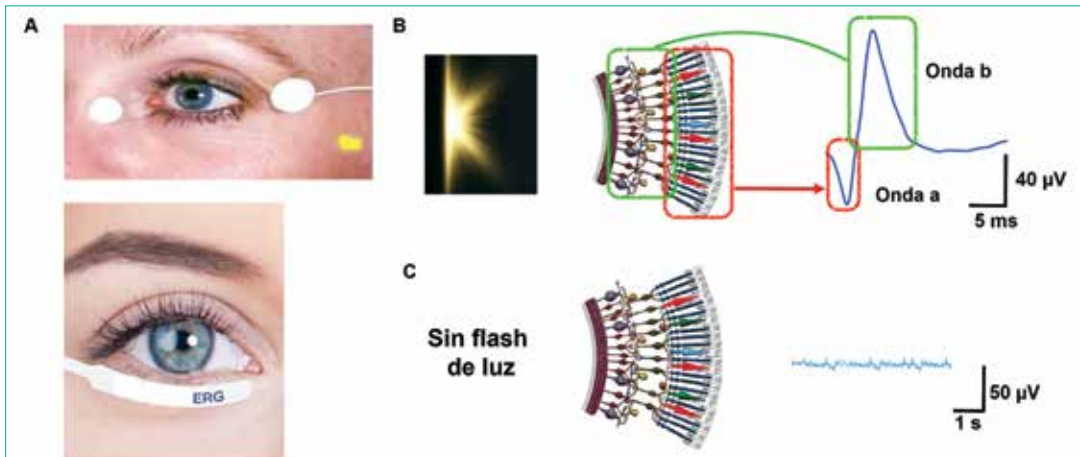


Figura 2. Electrorretinograma en humano. **A)** Ejemplos de sensores dérmicos. **B)** Actividad de la retina evocada por un destello de luz, respuesta típica formada por las ondas a y b. **C)** Actividad espontánea de la retina.

¿Cómo se mide la actividad de la retina?

La retina es un tejido nervioso accesible para su estudio clínico y experimental; su actividad eléctrica se puede medir por una técnica muy similar al electrocardiograma, conocido como electroretinograma (ERG).

Los primeros registros de ERG se remontan al año 1865 y fueron realizados por el fisiólogo sueco Holmgren. La técnica ha ido mejorando y hoy se puede obtener el ERG con un sensor tipo parche que se aplica sobre la piel del párpado inferior (véase la Figura 2A).

El ERG evocado por un destello lumínico (al cual nos referiremos como ERG evocado) mide la suma de las actividades de todas las células de la retina; este destello es un estímulo del que podemos manipular la cantidad, la duración, el color, las condiciones lumínicas del entorno (fotópico, mesotópico o escotópico) y que origina una respuesta de la retina. La forma típica de un ERG evocado es una onda negativa A (hacia abajo), seguida de una onda positiva B (hacia arriba) y luego el potencial eléctrico de la retina vuelve al valor basal (véase la Figura 2B). Su tamaño o amplitud es de $100 \mu\text{V}$ (microvoltios) y dura 20 milisegundos, aproximadamente.

¿Qué pasa cuando no se estimula la retina con un destello de luz?

Se ha observado que una gran proporción de la actividad neuronal se da sin un estímulo externo,

de tal suerte que se usa el término ‘espontáneo’ para referirse a actividades internas o intrínsecas que no son respuestas a eventos externos. De ahí que se diga que el cerebro nunca duerme.

El estudio de la actividad espontánea no es simple, ya que no se tiene acceso directo a los mecanismos que producen esta actividad neuronal, y en el sistema visual resulta contraintuitivo considerar una actividad que no dependa de un estímulo de luz. Sin embargo, la actividad espontánea de la retina se ha encontrado en ojos en formación, cuando todavía no se abren y aunque no se había postulado que fuera medible en adultos, nosotros hemos detectado oscilaciones espontáneas en ojos de roedores y humanos mediante el ERG.

En comparación con la respuesta del ERG evocado, la actividad eléctrica de la retina sin estímulo controlado (ERG no evocado) es mucho menor en amplitud (véase la Figura 2C).

Relevancia de la actividad espontánea de la retina

En las retinas en desarrollo, la actividad neuronal basal impulsa el establecimiento de una conectividad adecuada en diferentes circuitos para guiar la formación de los circuitos neuronales para la visión. En el adulto su papel es mucho menos conocido, se ha encontrado que las células bipolares y amacrinas son capaces de generar oscilaciones (variaciones reiteradas

del potencial eléctrico de su membrana alrededor de una posición de equilibrio). Sin embargo, su actividad está fisiológicamente reprimida por la actividad del sistema inhibitor que ocupa el neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico). Se ha postulado que, como en otras regiones del cerebro, podrían formar una actividad de fondo sobre la cual se daría la actividad evocada por estímulos externos.

Imaginemos una hoja de papel con una imagen impresa. La actividad intrínseca sería la responsable de dar la textura a esa hoja (lisa, arrugada, granulada, etcétera), pero esas sutiles diferencias en su superficie parecen no modificar la imagen final impresa. Al realizar un ERG evocado (asumamos que la onda evocada es la imagen impresa en nuestra hoja) a una persona con diabetes, la onda es muy similar a la de una persona sin esta enfermedad, salvo cuando la persona lleva años de padecerla. Sin embargo, si analizamos la textura de la hoja, es posible notar que existen minúsculas diferencias entre la de una persona sana y la de una persona con diabetes. Encontramos que se pueden identificar diferencias en los ERG basales después de tan sólo dos semanas de

haber inducido la enfermedad en un modelo de diabetes (Imm y cols., 2023).

Una posible explicación de las diferencias en los ERG basales es que el incremento en los niveles de glucosa en la sangre disminuye la actividad de las células amacrinias hacia las células bipolares, lo que provoca que éstas produzcan actividad espontánea. Esta observación nos sugiere que la detección de oscilaciones espontáneas mediante ERG no evocado podría detectar la diabetes tipo 2 desde etapas tempranas, lo cual sería muy valioso para su tratamiento, ya que hay estudios –como la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut)– que han mostrado que cuando una persona es diagnosticada con diabetes tipo 2, las primeras alteraciones metabólicas comenzaron entre 4 y 7 años antes. Es decir, cuando una persona es diagnosticada con diabetes es posible que su retina ya tenga alteraciones funcionales (cambios en su textura). Esto se debe a que los cambios provocados por la enfermedad son de lenta evolución, lo que da al cuerpo tiempo de adaptarse antes de que el daño sea irreversible, lo cual, en el caso de la retina, lleva mucho tiempo de realizar



Figura 3. A) Página de inicio de la interfaz web. Ejemplo de un caso que el modelo clasifica como: B) saludable, y otro como C) enfermo. En este caso, la aplicación da el porcentaje correspondiente a la probabilidad de que el paciente presente los problemas de salud estudiados.

ajustes con el fin de que la “textura final” sea la más parecida a la que existía antes del incremento de la glucosa en la sangre. Esta situación es muy desafortunada, porque la diabetes tipo 2 puede evitarse, con una dieta equilibrada, ejercicio y manteniendo un peso saludable.

Después de haber registrado y analizado los ERG no evocados de un gran número de personas sin problemas relacionados con la diabetes, sobrepeso, obesidad o **síndrome metabólico**, hemos encontrado suficientes diferencias significativas como para desarrollar un modelo de diagnóstico que predice los casos de riesgo de diabetes tipo 2. Es decir, se logra determinar la probabilidad de sufrir de sobrepeso, obesidad o síndrome metabólico con base en las oscilaciones espontáneas medidas por ERG no evocado con una alta exactitud. Con esta información hemos creado una aplicación (véase la Figura 3A) para uso médico y de investigación,⁴ donde al cargar los ERG no evocados, se obtiene automáticamente una predicción (véase la Figura 3B y C). Actualmente seguimos trabajando para dar a esta investigación una apertura que tenga un impacto social directo.

La principal ventaja de este método de detección es que el ERG no es invasivo; es rápido, objetivo y robusto para detectar las condiciones de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2. También hemos encontrado que las señales oscilatorias se modifican a lo largo del tiempo en un modelo de diabetes tipo 1, lo que permite explorar si dicha herramienta sirve para seguir la evolución de la enfermedad. Asimismo, estamos investigando si los cambios en las oscilaciones espontáneas de la retina se pueden revertir.

Finalmente, quisiéramos aclarar el mito según el cual “¡Si usas insulina, te vas a quedar ciego!”. En realidad, no te quedarás ciego por usar insulina. Para entender esto, es importante considerar que hay dos tipos de diabetes. En ambas hay un incremento en los niveles de glucosa en la sangre. La diabetes tipo 1 se debe a que los niveles de insulina son bajos, y en el caso de la diabetes tipo 2, la insulina ha disminuido su capacidad para regular los niveles de glucosa en la sangre. Es en ese punto cuando la opción

⁴ Puede accederse a ella en: <http://deepretinopathydx.inb.unam.mx/>.

de tratamiento es la administración de insulina; sin embargo, para llegar a este punto en el caso de la diabetes tipo 2, han pasado varios años. En otras palabras, la retina ha estado expuesta a niveles altos de glucosa por mucho tiempo; por tanto, es posible que los problemas aparezcan después de iniciar el uso de la insulina, pero no es que la insulina sea la causa de problemas de visión. La causa es el largo tiempo que la retina ha estado expuesta a niveles altos de glucosa. Así que, para cuidar tus ojos, también tienes que cuidar tu peso y considerar la posibilidad de haber adquirido diabetes.

Ramsés Noguez Imm

Departamento de Investigación del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.
ramsesnoguez@outlook.com

Alfredo Alaniz Palacios

Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.
palalfre@gmail.com

Stéphanie C. Thébault

Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.
sthebault@comunidad.unam.mx

Síndrome metabólico

Grupo de afecciones que, en conjunto, aumentan el riesgo de sufrir infarto cardíaco, diabetes, accidente cerebrovascular y otros problemas de salud graves.

Referencias específicas

- Imm, R. N. *et al.* (2023), “Preventable Risk Factors for Type 2 Diabetes Can Be Detected Using Noninvasive Spontaneous Electroretinogram Signals”, *PLOS One*, 18(1): <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278388>.
- Cuenca N., Nicolás (2009), “Los fotorreceptores, esas fascinantes células”, *SEBBM*. Disponible en: <https://sebbm.es/rincon-del-aula/los-fotorreceptores-esas-fascinantes-celulas/>, consultado el 23 de octubre de 2023.
- Artieda, J. *et al.* (2009), “Oscilaciones cerebrales: papel fisiopatológico y terapéutico en algunas enfermedades neurológicas y psiquiátricas”, *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(3): https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000600004, consultado el 23 de octubre de 2023.

El olfato, la respiración y la actividad cerebral

El sistema olfatorio procesa moléculas medioambientales y controla la actividad global del cerebro al percibir la respiración. Así, la actividad rítmica respiratoria organiza funciones más allá del olfato, incluida la cognición. Esto explica la relación entre alteraciones del olfato y varios trastornos neurológicos, así como los beneficios de los ejercicios respiratorios en la salud física y mental.

Introducción

El sistema olfatorio nos permite detectar moléculas medioambientales que nos dan información de fuentes de alimento (como el olor de los tacos), peligros (como el olor a gas), o interrelaciones (como el olor de nuestra mamá). Esto es posible porque los olores, que ingresan a la nariz durante las inspiraciones, pueden ser detectados por cientos de receptores olfatorios presentes en la membrana celular de millones de neuronas sensoriales olfatorias, ubicadas en el epitelio olfatorio. Los receptores olfatorios desencadenan un proceso de transducción que convierte el estímulo químico (el olor) en una señal eléctrica que se transmite al sistema nervioso central (SNC) (véase la Figura 1).

Cada neurona sensorial olfatoria expresa un solo tipo de receptor olfatorio y aquellas que expresan el mismo receptor envían sus axones a un mismo sitio en el primer relevo de información en el sistema olfatorio: el bulbo olfatorio (véanse las Figuras 1 y 2). Las neuronas del bulbo olfatorio reciben la señal de las neuronas sensoriales olfatorias, la integran y la transmiten, en muchos casos directamente, a diferentes áreas del SNC (Figura 2). De hecho, a diferencia de los otros sistemas sensoriales (por ejemplo, el visual o el táctil), la transmisión de la información olfatoria fluye directamente del bulbo olfatorio a la corteza cerebral sin pasar por un relevo en el tálamo (véase la Figura 2). Otra característica notable del sistema olfatorio es que el bulbo olfatorio recibe retroalimentación directa de la corteza olfatoria, así como de los centros neuromoduladores del SNC. Por ello, el procesamiento de información olfatoria está altamente regulado por el estado cerebral y la experiencia.

Las estructuras del SNC que reciben información directa del bulbo olfatorio (véase la Figura 2) incluyen áreas subcorticales (por ejemplo, la amígdala) y di-



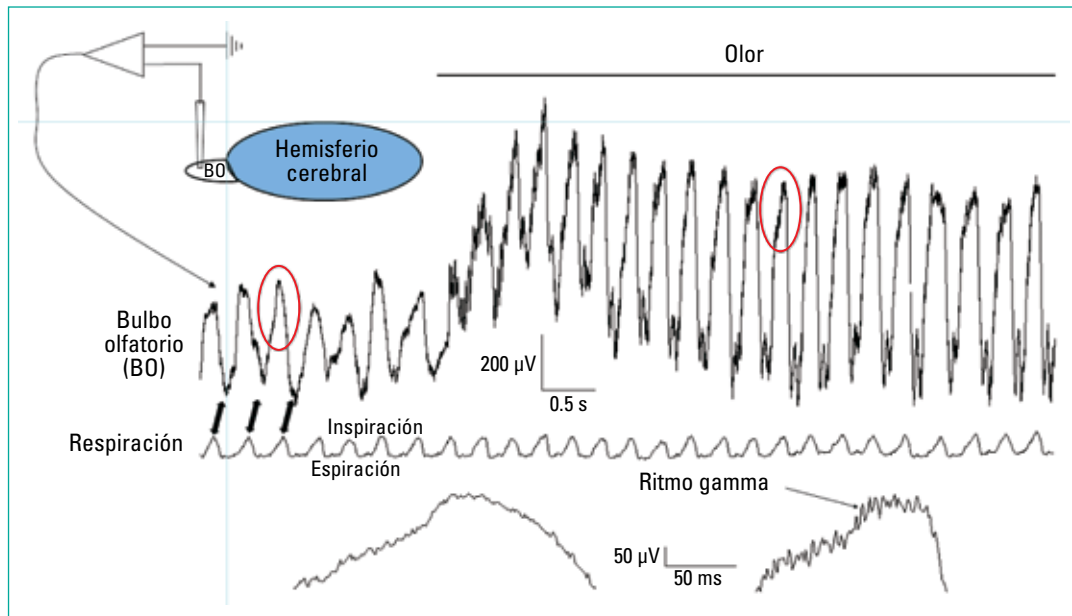


Figura 1. Registro electrofisiológico de la actividad rítmica del bulbo olfatorio y su respuesta a olores. Note el acople de la actividad eléctrica rítmica del bulbo olfatorio a la respiración y su cambio en presencia de olores. Note también que en presencia de olores aparece actividad rápida (ritmo gamma) acoplada a la cresta de la actividad lenta (acople de ritmos). Los óvalos denotan las crestas amplificadas en los trazos inferiores.

ferentes cortezas, incluida la corteza entorrinal, que provee, a su vez, de información olfatoria al hipocampo. El hipocampo y la corteza entorrinal son parte del sistema límbico, que es una red neuronal primitiva que responde a estímulos medioambientales produciendo respuestas emocionales y conductuales, muchas veces innatas, que dependen de la información olfatoria (Figura 2). Por ello algunos olores evocan memorias y sensaciones muy arraigadas, pues el sistema límbico participa en la generación de procesos cognitivos primitivos en asociación con el sistema olfatorio. La cognición se refiere a procesos mentales diversos, como la percepción, el aprendizaje, la memoria y la toma de decisiones, entre otros.

Cuando se mide el voltaje global de los circuitos del sistema olfatorio, así como de estructuras con las que se encuentra asociado, se observa que este voltaje no es estático, sino que cambia periódicamente de polaridad (es decir, oscila) debido a la presencia de ritmos cerebrales (véase la Figura 1). Los ritmos cerebrales ocurren a diferentes frecuencias y cambian durante el procesamiento de información en cada circuito neuronal (por ejemplo, la presencia

de olores) (Figura 1). Los ritmos cerebrales permiten la organización precisa y secuencial de grupos de neuronas que participan en la recepción o el procesamiento de información en el SNC.

En la Figura 1 se muestra que el bulbo olfatorio presenta un ritmo de baja frecuencia (sincronizado con la respiración) y también muestra que esta actividad rítmica aumenta de frecuencia y amplitud cuando un olor ingresa a la nariz. Los ritmos cerebrales reflejan mayoritariamente la entrada sináptica al circuito y cómo influye ésta en el procesamiento y transmisión de información por las neuronas locales. Las neuronas de un circuito no sólo se acoplan a estos ritmos cerebrales recibidos, sino que los transmiten a otros circuitos distantes, donde se constituyen en las nuevas entradas sinápticas rítmicas que los influyen rítmicamente. Por ello estos ritmos permiten, además de la coordinación de la actividad dentro de un circuito neuronal, la coordinación de circuitos distantes a través de la generación de ritmos sincrónicos entre estructuras cerebrales lejanas (véase la Figura 2). Esta sincronía está implicada en el procesamiento sensorial (como en el sistema olfatorio), en la generación de conductas rítmicas

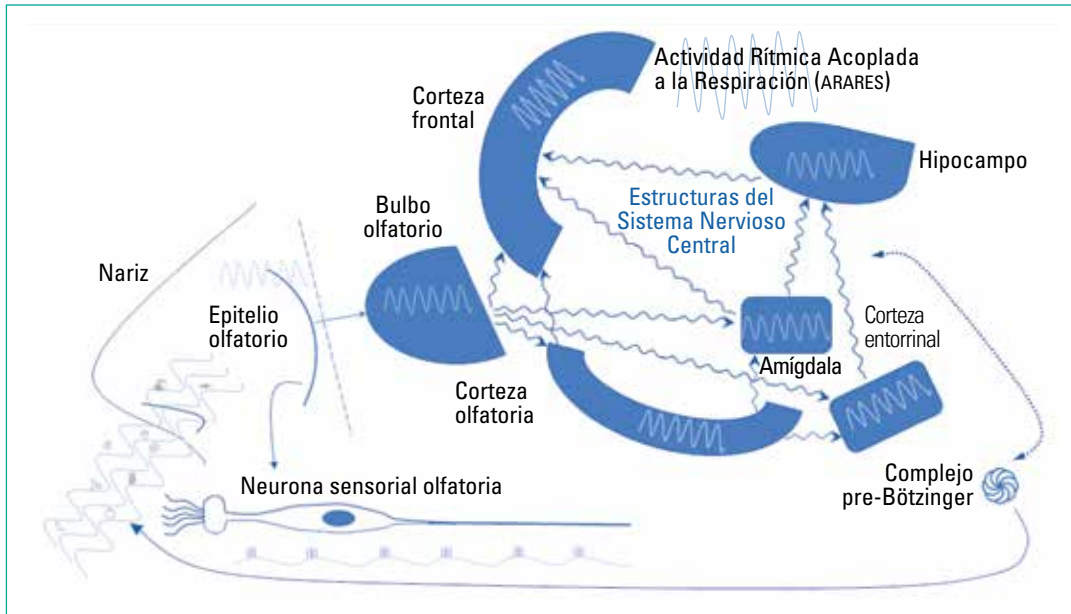


Figura 2. Actividad rítmica asociada a la respiración (ARARES) en el sistema olfatorio y en varias estructuras del sistema nervioso central. Se muestra también al generador del ritmo respiratorio (el complejo pre-Bötzinger) y su influencia en la generación de ARARES, producida por el influjo rítmico de aire en la nariz y su transmisión a varios circuitos cerebrales relacionados con el bulbo olfatorio. Las flechas onduladas representan el acople rítmico de estructuras con la respiración (ARARES). Las flechas punteadas indican relaciones hipotéticas (es decir, por demostrarse).

(como el caminar o respirar) y en el procesamiento cognitivo (como el aprendizaje y la memoria).

Ritmos asociados con la olfacción

Los ritmos cerebrales descritos en el párrafo anterior se generan en frecuencias lentas menores a 1 ciclo por segundo (1 Hertz: Hz) y rápidas hasta los 200 Hz. Como se puede ver en la Figura 1, estos ritmos se presentan coordinados, pues los ritmos más lentos, que son más potentes (es decir, más amplios), modulan la aparición o la amplitud de los ritmos más rápidos y menos potentes, en un fenómeno llamado “acople de ritmos”. El que un ritmo se acople a otro permite organizar la actividad neuronal, lenta y rápida, durante el procesamiento de información sensorial y cognitiva en diferentes escalas de tiempo (Figura 2).

Los ritmos en el sistema olfatorio son de frecuencias bajas (theta, 1-12 Hz), intermedias (beta, 13-30 Hz) y altas (gamma, >30 Hz). Los ritmos gamma del sistema olfatorio reflejan la coordinación de la actividad neuronal local en respuesta a un olor. Esta actividad rápida se acopla a la cresta de actividad lenta

bulbar, en presencia de olores, mediante el acople de ritmos (Figura 1). Por su parte, el ritmo beta bulbar se genera por la retroalimentación de la corteza olfatoria en el bulbo y se propaga también a la corteza entorrinal y al hipocampo, durante la sensación del olor y en tareas de aprendizaje y memoria guiadas por los olores. Pero el ritmo más prominente del bulbo olfatorio es la actividad lenta que se encuentra, a su vez, acoplada con la respiración (Figura 1). Esta actividad rítmica tan potente hace que las neuronas del bulbo, así como las neuronas de otras estructuras del SNC conectadas con el bulbo, se coordinen rítmicamente con la respiración (Figura 2). Además, muy recientemente se descubrió que mientras un grupo de neuronas bulbares se activan durante la inspiración, otras lo hacen durante la espiración. Esta alternancia de actividades se modifica en presencia de olores para codificar su identidad y su concentración. Todo lo anterior indica que la actividad del bulbo olfatorio y de sus estructuras asociadas se organiza con base en la respiración.

La respiración es una función vital que se produce por el movimiento rítmico del diafragma, el cual

Olfacción
Proceso por el que se perciben los olores.

Complejo pre-Bötzing
Circuito neuronal que genera el ritmo respiratorio.

es originado por la actividad del **complejo pre-Bötzing**, localizado en el tallo cerebral y que produce un influjo rítmico de aire en la nariz que es constante y, casi siempre, inconsciente (Figura 2). Sin embargo, el ritmo respiratorio puede acelerarse durante el olfateo (algo que observamos comúnmente en los perros) como una estrategia activa y motivada para explorar eficientemente la presencia de olores en el medioambiente. Es interesante que en los humanos no hace falta la presencia de olores para inducir olfateo, basta con imaginarlos.

Acople del cerebro a la respiración

El ritmo lento del bulbo olfatorio, asociado a la respiración, se caracteriza por la alternancia rítmica de un voltaje negativo durante la entrada de aire a la nariz (inspiración) y uno positivo durante su salida (expiración) (Figura 1). Esta Actividad Rítmica Acoplada a la Respiración (ARARES) se debe a que las neuronas sensoriales del epitelio olfatorio no sólo detectan olores, sino que también perciben el ritmo respiratorio al transformar en señales eléctricas las variaciones físicas (presión de aire) en la nariz durante la respiración (es decir, ¡también son sensores de presión!) (Figura 1). Así, la señal rítmica de la respiración, detectada en el epitelio olfatorio, se transmite inicialmente al bulbo olfatorio (Figura 1) y de ahí al resto del SNC (Figura 2). Debido a lo anterior, la generación de la ARARES desaparece cuando se evita la entrada de aire a la nariz, cuando se interfiere la detección de los cambios de presión de las neuronas sensoriales olfatorias o cuando se eliminan estas células de la nariz.

El olfato y la respiración modulan las funciones cerebrales

Como ya se puede ir concluyendo, existe un vínculo poderoso entre el olfato, la respiración y múltiples funciones del SNC, que se debe en gran medida a la ARARES propagada a muchos circuitos cerebrales (Figura 2). De hecho, muchas funciones del SNC se modulan por la fase de la respiración en la que ocurren. Por ejemplo, durante la inspiración hay una



mejor recuperación y memorización de la información, hay mayor reacción a los estímulos nocivos y menor probabilidad de iniciar un movimiento. Por el contrario, durante la expiración la recuperación de información es menos eficiente y aumenta nuestro tiempo de reacción a estímulos. Debido a que la percepción del dolor se reduce cuando sostenemos el aire inspirado es que tendemos a inspirar y sostener el aire cuando pensamos que algo nos va a doler.

Muchas de las estructuras del SNC que muestran ARARES también acoplan sus propios ritmos rápidos a la respiración (recuerda el acople de ritmos). Entre estas estructuras se encuentran el hipocampo, la amígdala, el tálamo, el estriado ventral y múltiples cortezas como la olfatoria, la entorrinal, la frontal, la parietal, la somatosensorial, la motora e incluso la visual. Como ya se mencionó, tanto la ARARES como el acople de ritmos desaparece cuando se evita la entrada de aire a la nariz, cuando se interfiere con la función de las neuronas sensoriales olfatorias o cuando se les elimina, así como cuando se remueve el bulbo olfatorio. Lo anterior podría explicar por qué varias funciones cerebrales se ven moduladas cuando se respira por la boca (lo que disminuye la ARARES). Por ejemplo, el desempeño cognitivo y la atención en humanos se reducen cuando respiramos por la boca. Por su parte, el miedo en los roe-

dores se afecta cuando se interfiere con la ARARES en el bulbo olfatorio. Interesantemente, uno de los modelos animales más utilizados para estudiar la depresión es la bulbectomía (extracción de los bulbos olfatorios), lo que coincide con la disminución del volumen del bulbo olfatorio en pacientes con depresión severa. Más aún, las lesiones del bulbo olfatorio se relacionan con la disminución del rendimiento cognitivo en humanos. Como ya se mencionó, la mayoría de la gente está familiarizada con la vivencia de que un olor puede desencadenar recuerdos muy profundos pues, como hemos visto aquí, las funciones olfatorias y cognitivas son interdependientes debido al estrecho acoplamiento anatómico y funcional entre los sistemas olfatorio, respiratorio y cognitivo.

■ **Relación de los trastornos nerviosos con las alteraciones del olfato**

■ Alrededor del 20% de la población presenta alteraciones olfatorias que incluyen tanto la pérdida parcial o total del olfato, así como la olfacción exagerada. Varios factores medioambientales, como los contaminantes del aire, los alérgenos, las infecciones o la inflamación (como la que se produce durante el COVID-19) contribuyen al deterioro olfatorio y, además, a la presencia de enfermedades mentales.

Las enfermedades de Parkinson, Alzheimer o Huntington, así como las alteraciones del estado de ánimo, como la ansiedad y la depresión, inician con deterioro olfatorio. Más aún, las alteraciones olfatorias pueden predecir la aparición y la severidad de los síntomas típicos de estas enfermedades, por lo que se ha propuesto estudiar al olfato como un biomarcador para el diagnóstico temprano de diversos trastornos mentales. La relación del olfato con el curso de las enfermedades mentales se debe, probablemente, a la pérdida de la ARARES en los circuitos neuronales relacionados con estos padecimientos.

Lo anterior abre la puerta a estrategias terapéuticas que incluyan prácticas respiratorias (como las que se hacen en el yoga) o la exposición a olores (como el entrenamiento olfatorio), que ya han mostrado efectos benéficos en el estado de ánimo, en la percepción de olores y en las habilidades cognitivas. Alternativa-

mente, recién se ha visto que la aplicación de soplos rítmicos de aire en la nariz aumenta la conectividad cerebral, los ritmos cerebrales y mejora la cognición en sujetos con rinitis alérgica o con alteraciones en las neuronas sensoriales olfatorias. Sorprendentemente, la aplicación de estos soplos rítmicos de aire en la nariz aumenta la actividad cerebral incluso en sujetos en estado de coma, lo que indica lo poderoso y promisorio de esta manipulación.

■ **Conclusiones y recomendaciones**

■ Lo descrito aquí muestra la relevancia de entender la fisiología del sistema olfatorio no sólo como un sistema involucrado en la detección de olores, sino como parte de una red cerebral influenciada por la respiración, que controla múltiples funciones en condiciones normales y que determina la aparición de muchas enfermedades mentales. El entendimiento de estos mecanismos neurales nos permitirá diseñar estrategias terapéuticas novedosas para paliar alteraciones del SNC en circuitos influenciados por el ritmo respiratorio (es decir, que muestran ARARES). El desarrollo de este tipo de investigación dará luz sobre los beneficios de la modulación de la respiración en las funciones cerebrales y el estado de ánimo, tanto en la salud como en la enfermedad.

Fernando Peña-Ortega

Laboratorio de Circuitos Neuronales del Instituto de Neurobiología, UNAM, Campus Juriquilla.
jfpena@unam.mx

Lecturas recomendadas

- Alvarado-Martínez, Reynaldo y Fernando Peña-Ortega (2012), "Cuando las cosas no huelen tan bien, podría ser la enfermedad de Alzheimer", *Gaceta UNAM-Juriquilla*, 22:4-5.
- Fernández Andrade, Francisco Miguel, Marisa Escobar Barrios, Paola Hernández Rosales, Alberto Mandujano González, Andrea Valdelamar Dehesa *et al.* (2021), "Trastornos del olfato y el gusto, de las bases a la práctica clínica", *Revista de la Facultad de Medicina* (México), 64(2):7-21.

Hugo Merchant y Germán Mendoza



La audición: ventana a la interacción social

El sistema auditivo transforma las vibraciones del aire en señales nerviosas que se transmiten del oído interno a la corteza cerebral auditiva. Nuestro sistema auditivo es complejo y nos permite comunicarnos a través del lenguaje y la música. Revisaremos las propiedades del sistema auditivo que han hecho posible que evolucionemos en sociedades estructuradas gracias a nuestras capacidades de interacción auditiva grupal.

Introducción

El sonido es de capital importancia para los animales y los seres humanos. En nuestra especie, el uso del sonido alcanza su máximo nivel de complejidad en el habla y la música. El habla permite la expresión de pensamientos como señales auditivas y la interpretación de dichos sonidos como pensamientos o ideas. Esta capacidad posibilita un eficiente intercambio de información entre las personas. La función de la música, en cambio, es más intrigante; puede decirse que provoca experiencias estéticas y emocionales en los oyentes, pero no sabemos por qué ocurren dichas experiencias y cuál es su utilidad evolutiva.

La comunicación mediante el habla o el disfrute de la música ocurre de forma tan espontánea que no somos conscientes del complejo proceso que suponen. Los pasos para percibir estímulos auditivos ocurren en el sistema nervioso. En primer lugar, nuestro oído debe transformar la energía mecánica de las ondas sonoras, presentes en el habla o en las notas musicales, al código de señales eléctricas que usa el sistema nervioso. Una vez ‘traducidos’, el cerebro procesa los sonidos y asigna significados, como ocurre en el lenguaje, o los asocia con sentimientos o recuerdos, como ocurre con la música. Estas asociaciones requieren de la participación de regiones cerebrales relacionadas con la memoria, el aprendizaje, el control del movimiento voluntario y las emociones.



La naturaleza del sonido

Lo que comúnmente percibimos como sonido se genera por la vibración, en forma de ondas, de las moléculas del aire. Como todas las ondas, el sonido tie-



ne cuatro propiedades básicas: frecuencia, amplitud, forma de onda y fase. La frecuencia y la amplitud son las características del sonido con las que estamos más familiarizados. Lo que nosotros percibimos, como la intensidad (o volumen) y el tono del sonido, dependen de la amplitud y la frecuencia de las ondas sonoras. A mayor amplitud de onda, mayor intensidad de sonido, y distintas frecuencias de onda resultan en la percepción de distintos tonos de sonido, desde los muy agudos (alta frecuencia) hasta los muy graves (baja frecuencia). El oído humano tiene un rango de detección de frecuencia de 20 a 20 mil ondas por segundo; los sonidos del habla y de los instrumentos musicales se encuentran dentro de este rango.

El procesamiento de los sonidos en la vía auditiva

¿Cómo transforma nuestro sistema auditivo las secuencias de sonidos que percibimos como el habla o la música? La respuesta es que se requiere de una intrincada serie de pasos que seguimos tratando de entender. La primera etapa de procesamiento del sonido ocurre en el oído. Cuando una onda de sonido llega al pabellón auricular, es redirigida hacia el conducto auditivo externo. Al fondo de éste se encuentra la membrana timpánica, la cual vibra con la onda de sonido de manera parecida a como la membrana de un tambor vibra cuando percutimos sobre ella. Después, la membrana transmite las vibraciones al martillo, el primero de los tres huesecillos del oído medio. De aquí, las vibraciones se transfieren al yunque y el estribo. Estos tres huesecillos amplifican las vibraciones y las transmiten al oído interno.

La cóclea, en el oído interno, transforma la energía mecánica del sonido en impulsos nerviosos. Esta estructura en forma de espiral contiene un tipo de sensor mecánico llamado células ciliadas, que tienen en un extremo unos mechones o vellosidades llamados estereocilios. Las vibraciones por los sonidos provocan el movimiento de los estereocilios, lo que desencadena en las neuronas cocleares cambios que transforman la energía mecánica en señales eléctricas.

Las neuronas de la cóclea convierten la energía mecánica en impulsos eléctricos y descomponen los

sonidos complejos en sus componentes más sencillos, lo que percibimos como tonos. Diferentes tonos hacen vibrar diferentes secciones de la membrana basilar, activando diferentes células ciliadas. Esto genera en la membrana basilar una representación ordenada, en donde las células que responden a tonos similares están ubicadas en una misma región. Esta representación espacial de tonos se denomina *tonotopía* y constituye uno de los primeros ‘análisis’ de los sonidos que el sistema auditivo realiza. Este procesamiento transforma sonidos complejos como la música o el habla en actividad neuronal, donde cada grupo neuronal detecta tonos de una frecuencia particular. Tal actividad neuronal lleva información sobre distintos tonos que componen al sonido, su momento de ocurrencia en el tiempo y su intensidad, la cual depende del grado de activación de las células ciliadas.

Después de la cóclea, la información viaja por el nervio auditivo hacia el sistema nervioso central (véase la Figura 1). Primero llega a los núcleos cocleares del tallo cerebral, después a la oliva superior, al lemnisco lateral y de allí parte al colículo inferior

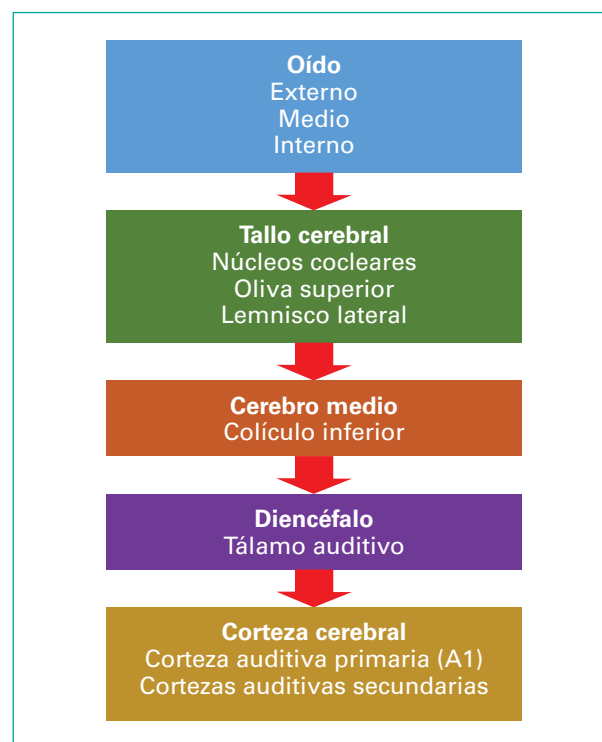


Figura 1. La vía auditiva.

del cerebro medio. Los núcleos de la oliva detectan de dónde proviene el sonido.

Debido a la forma en que las ondas sonoras viajan en el ambiente, cuando tú escuchas un sonido que viene de tu derecha, tu oído derecho recibe las ondas sonoras antes que tu oído izquierdo. La diferencia de tiempo es muy pequeña, de unos microsegundos, pero los circuitos neuronales en la oliva detectan esas diferencias, que nos permiten saber de dónde proviene el sonido. El lemnisco lateral, en cambio, detecta la duración de los sonidos. Ambos tipos de información llegan al colículo inferior, en el cual se representa un ‘mapa’ espacial donde diferentes secciones del colículo tienen neuronas que detectan la posición del sonido, identifican su frecuencia y duraciones específicas.


La información auditiva ya procesada por el colículo inferior pasa por el tálamo auditivo en el diencéfalo, donde hay neuronas que detectan tonos puros y combinaciones de distintas frecuencias. Algunas neuronas talámicas también detectan intervalos de tiempo entre dos sonidos. Estas propiedades permiten al tálamo procesar estímulos complejos como los sonidos del habla o la música.

El blanco final de la vía auditiva es la corteza auditiva, ubicada en el lóbulo temporal del cerebro, la cual se divide en corteza auditiva primaria (A1) y las áreas que circundan a ésta, también llamadas áreas del cinturón. En A1 existe una representación tonotópica precisa, donde distintas regiones de la corteza cerebral tienen neuronas que detectan distintos tonos. Las áreas auditivas del cinturón tienen un arreglo tonotópico menos preciso y sus neuronas detectan grupos de tonos en lugar de tonos puros. Además del mapa tonotópico, en la corteza auditiva hay neuronas que detectan sonidos más complejos que los simples tonos puros, como las sílabas de las palabras, en el caso de los humanos. Las personas en donde la A1 está lesionada, por accidentes cerebrovasculares u eventos similares, son incapaces de distinguir sonidos complejos y el orden de éstos en el tiempo. Así, las neuronas de A1 tienen información de la identidad de los estímulos auditivos simples y complejos, así como de su orden o secuencia en el tiempo.



El procesamiento de los sonidos de la música y del habla por la corteza cerebral se lleva a cabo en A1 de ambos hemisferios cerebrales, el izquierdo y el derecho. Luego, las etapas siguientes del procesamiento del habla ocurren en la corteza auditiva secundaria del hemisferio izquierdo. Esta área procesa las secuencias rápidas de sonidos que son típicas del habla. En el español, la velocidad promedio del habla es de 150 a 200 palabras por minuto. En cambio, la corteza auditiva secundaria del hemisferio derecho percibe cambios de la tonalidad. Esta asimetría en las cortezas auditivas del humano nos permite el procesamiento auditivo en dos dominios: el temporal y el de frecuencia.

Otras regiones cerebrales implicadas en el procesamiento auditivo

 Después de la corteza auditiva, la información relacionada con los sonidos sigue dos rutas en el cerebro: los llamados circuitos dorsal y ventral (Figura 2). El primer circuito discurre por la parte dorsal o superior del cerebro, pasando primero por la corteza parietal y llegando a las cortezas premotoras del lóbulo frontal. Este circuito procesa la información espacial y temporal de los estímulos auditivos que sirve para guiar la conducta. Puede procesar información tanto

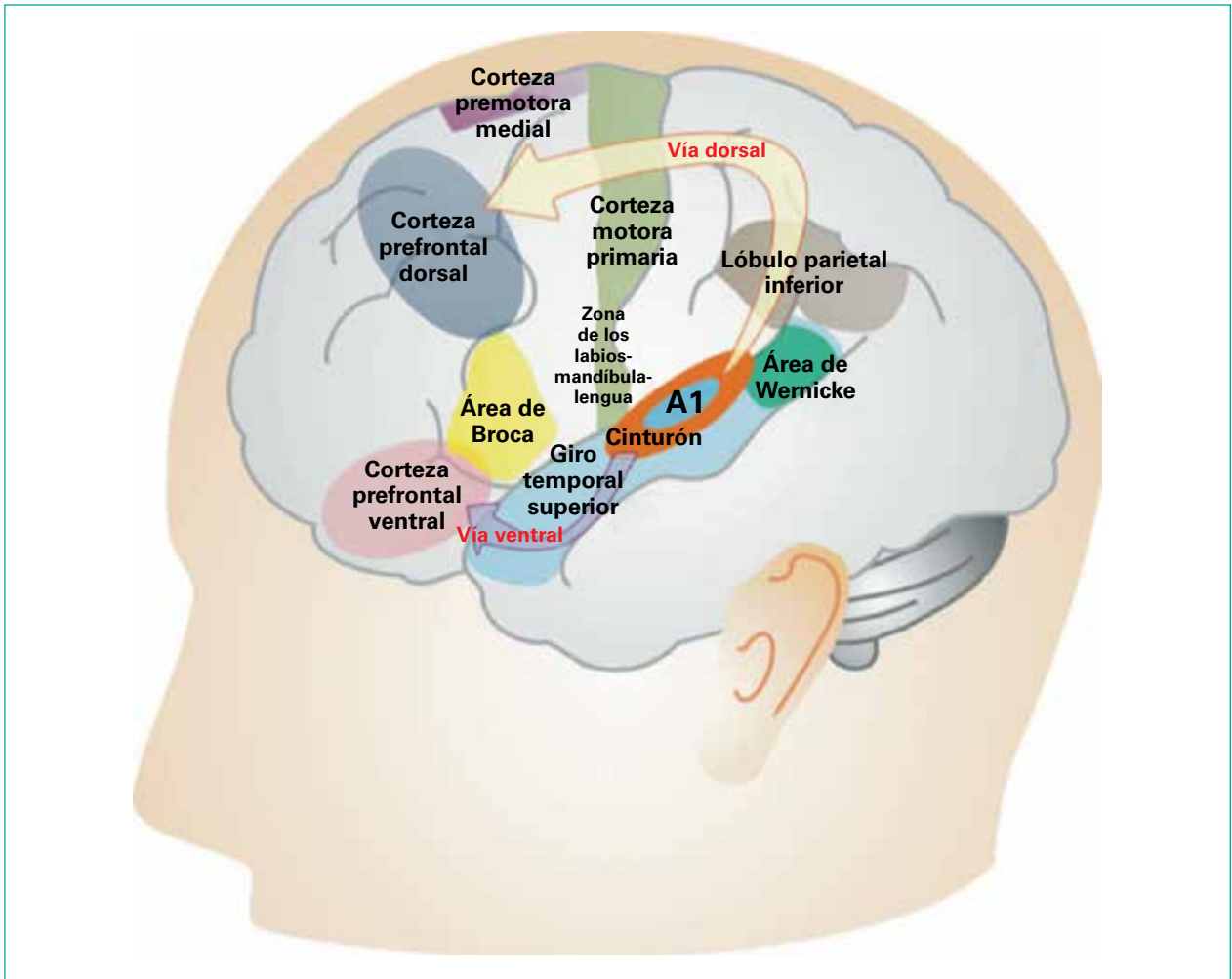


Figura 2. Principales regiones de la corteza cerebral relacionadas con el habla y la música.

de la localización de la fuente de los sonidos como del momento en que ocurrieron los sonidos o de su orden secuencial. El circuito ventral corre por la región ventral del cerebro, pasa por el lóbulo temporal superior y llega a la parte inferior o ventral del lóbulo frontal. Este circuito se especializa en el reconocimiento de los llamados objetos auditivos, como las vocales y las palabras.

Quizá una de las regiones corticales más famosas relacionadas con la percepción del habla es el área de Wernicke, localizada en el lóbulo temporal del cerebro, posterior a las cortezas auditivas con las que está conectada. Esta área es parte del sistema ventral de procesamiento auditivo y permite entender el significado de las palabras (véase la Figura 2). Las lesiones en esta área producen la afasia de Wernicke,

condición en la que los pacientes no pueden entender el habla y, aunque pueden producir palabras, éstas no tienen sentido.

■ Estructura y características de la música y el habla

■ La música y el habla están constituidas por secuencias de sonidos ordenados de acuerdo con reglas específicas. Para el habla las unidades básicas de sonido son los fonemas; en el caso de la música, las unidades básicas son las notas. La combinación de estas unidades resulta en palabras o en melodías. Estas entidades pueden combinarse en estructuras más complejas que corresponden a las oraciones del lenguaje, o a las canciones en el caso de la música.

La cantidad de oraciones o melodías que se pueden crear a partir de los elementos básicos es infinita.

La estructura periódica o repetitiva de la música y el habla otorga a ambas un ritmo. En la música el ritmo son los intervalos regulares de acentuación que cada persona asigna a las piezas musicales (como los momentos en los que mueves la cabeza al ritmo de una melodía). Para el habla, una característica importante es la duración de los fonemas, que está en el rango de las decenas de los milisegundos. Si la duración de un mismo fonema se modifica, lo percibimos distinto. Si se alteran los tonos del habla, pero se preservan sus características de duración, seguimos siendo capaces de entender el mensaje.

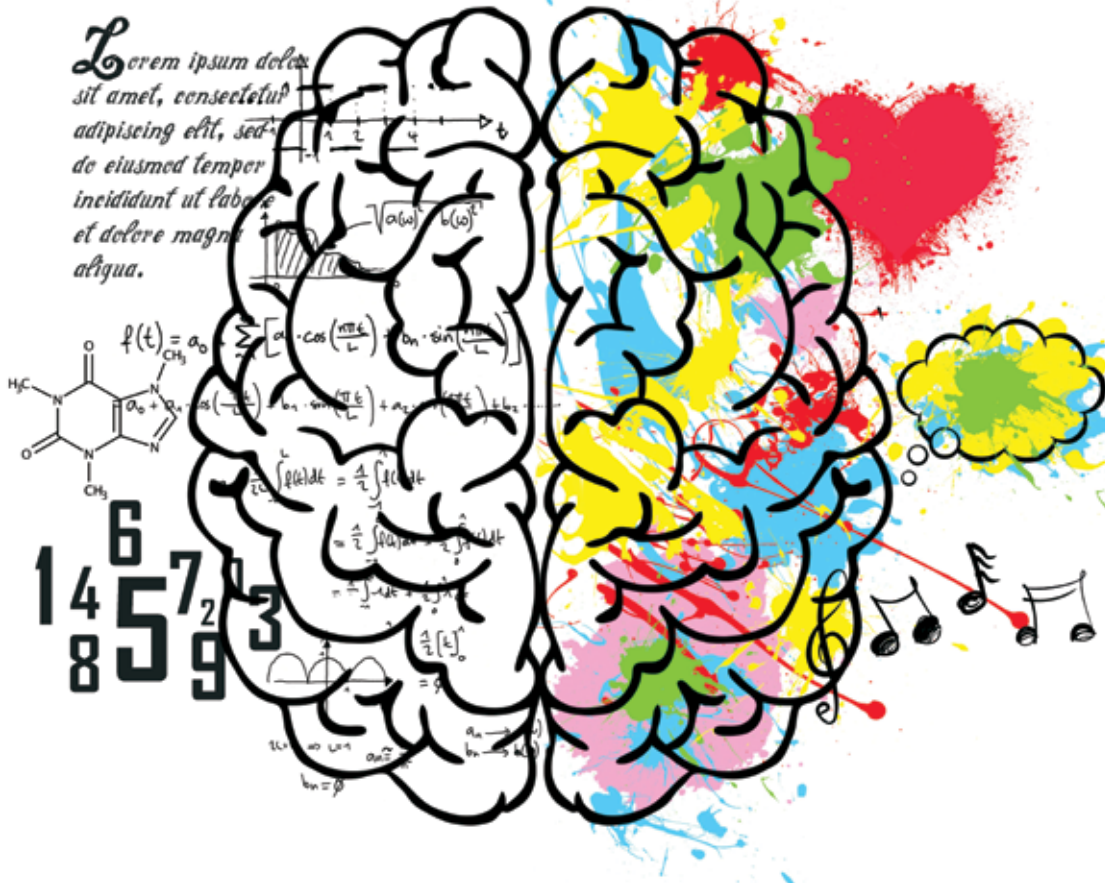
■ **La relación entre percepción y acción en el habla y la música**

■ El procesamiento auditivo, además de la percepción de los sonidos, incluye la generación de respuestas a esos estímulos, las cuales pueden ser internas,

como las respuestas emocionales que experimentamos al escuchar música, o externas, como cuando bailamos al ritmo de la música. Como el lector podrá imaginar, el último tipo de respuesta requiere de la participación del sistema motor. Este sistema incluye regiones del cerebro, de la médula espinal y del sistema nervioso periférico que controlan los movimientos.

La producción del habla depende del área de Broca, ubicada en el lóbulo frontal. Ésta y la corteza motora primaria se encargan de planear y ejecutar los movimientos de la boca, la lengua y las cuerdas bucales que producen el habla. El área de Broca se conecta con el área de Wernicke mediante el fascículo arqueado, el cual es un haz de fibras nerviosas que permite la comunicación entre las dos áreas y tiene un papel esencial en la coordinación de la parte perceptual y motora del habla.

En el caso de la música, las cortezas motoras, junto con la corteza parietal del circuito dorsal y los ganglios de la base, son importantes para seguir el



ritmo de la música. Las áreas motoras se encargan de formar una representación mental del ritmo. La información de este ritmo ‘interno’ se envía a la corteza motora primaria con el fin de generar los movimientos corporales para sincronizarnos con el ritmo de la música. Se cree que las cortezas motoras también envían la información de ese ritmo ‘interno’ a las cortezas auditivas para ser comparado con la música externa. Al comparar el ritmo ‘interno’ con el ritmo real, el sistema audio-motor calcula el error o diferencia entre ambos, lo que en teoría nos permite corregir nuestros movimientos para bailar sincronizados con la música.

Además del baile, otras respuestas motoras relacionadas con el procesamiento auditivo son el canto o tocar un instrumento musical. Ambos procesos cognitivos echan mano de las rutas cerebrales de integración audio-motora que hemos descrito. Además, en el caso de la ejecución de música o en casos especiales de vocalización, como el canto en coro, los humanos podemos generar sonidos, con instrumentos musicales o nuestro aparato fonador, en sincronía con otros sujetos, produciendo movimientos y sonidos que ocurren de manera simultánea y rítmica.

La importancia del habla y la música en las sociedades humanas

La presencia de la música y el habla es universal en las sociedades humanas. Allí donde el ser humano ha logrado asentarse y desarrollar una cultura, el habla y la música han surgido como medios de comunicación e interacción. Somos capaces de producir vocalizaciones y conductas musicales sencillas, como seguir el ritmo de una canción con el movimiento del cuerpo, sin requerir un aprendizaje intensivo. Esto sugiere que el habla y la música son un resultado natural de la organización de nuestro sistema nervioso.

Las ventajas de tener un lenguaje hablado son innegables, pues a través de él compartimos conocimientos y experiencias. No es extraño que durante la evolución se haya favorecido el desarrollo de esta habilidad en el *Homo sapiens*. Las bondades de poder crear música, en cambio, no son tan obvias. ¿Cuáles fueron las ventajas adaptativas, si es que las hubo, que llevaron a la aparición de las extraordinarias habilidades musicales del *Homo sapiens*?

Se ha sugerido que la música, al igual que el habla, promueve y mantiene la unión de los grupos sociales humanos. Uno puede imaginar tribus de hu-



manos prehistóricas creando música, danzando y cantando alrededor de una fogata en una noche de luna. Cada tribu habría tenido sus canciones, que tal vez hablarían de batallas, de la cacería emprendida, o de sus héroes y dioses. La música y la tradición oral habrían promovido un sentido de pertenencia, un tipo de identidad cultural que fortaleció la cohesión del grupo. Esto, en teoría, habría favorecido la existencia de grupos cada vez más grandes y organizados y eventualmente la aparición de ciudades y Estados. La hipótesis del valor social de la música tiene además un sustento neurobiológico: cantar y bailar induce la liberación de endorfinas en el cerebro, que provocan un sentimiento de bienestar.

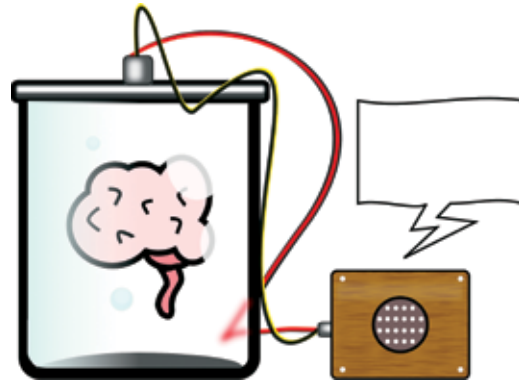
La música y el lenguaje son herramientas humanas de comunicación que nos han permitido generar sociedades y probablemente han sido un motor para el desarrollo en los seres humanos de áreas cerebrales dedicadas a la integración audiomotora compleja. Aun cuando somos muy visuales, nuestra comunicación depende en gran medida del sistema auditivo: la sordera es mucho más debilitante socialmente que la ceguera.

Hugo Merchant

Instituto de Neurobiología de la UNAM.
hugomerchant@unam.mx

Germán Mendoza

Instituto de Neurobiología de la UNAM.



Lecturas recomendadas

- Kotz, S. A., A. Ravnani y W. T. Fitch (2018), "The evolution of rhythm processing", *Trends in Cognitive Sciences*, 22:896-910.
- Mendoza, G. y H. Merchant (2014), "Motor system evolution and the emergence of high cognitive functions", *Progress in Neurobiology*, 122:73-93.
- Merchant, H. et al. (2015), "Finding the beat: a neural perspective across humans and non-human primates", *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370:20140093.
- Poeppel, D. y M. F. Assaneo (2020), "Speech rhythms and their neural foundations", *Nature Reviews Neuroscience*, 21:322-334.
- Purves, D. et al. (2018), *Neurociencia*, EUA, Sinauer Associates.
- Zatorre, R. J., P. Belin y V. B. Penhune (2002), "Structure and function of auditory cortex: music and speech", *Trends in Cognitive Sciences*, 6:37-46.
- Zatorre, R. J., J. L. Chen y V. B. Penhune (2007), "When the brain plays music: auditory-motor interactions in music perception and production", *Nature Reviews Neuroscience*, 8:547-558.

Rafael Sandoval Rodríguez y Luis A. Tellez Lima

¿Por qué me gusta la comida que me gusta?

¿Por qué algunos alimentos son nuestros favoritos? ¿Porque nos gusta cómo saben? Aunque respondamos honestamente, nuestras respuestas seguramente omitirán las verdaderas razones, las cuales ignoramos, pero intuimos. A continuación se explica cómo las señales producidas por el tubo digestivo determinan nuestras preferencias alimenticias.

Mientras saboreamos, ¿el intestino le susurra al cerebro?

El sabor, aunado a cualidades como el aroma y la apariencia, es lo que solemos destacar sobre la comida. Desde hace décadas se sabe que el sabor de algunos alimentos produce en nuestro cerebro la liberación de dopamina, neurotransmisor popularmente conocido por ser una de las *moléculas de la felicidad*. La dopamina está presente en todas las especies del reino animal. Sus funciones en el organismo son múltiples, pero una de las que más ha intrigado es que en ciertas zonas del cerebro su liberación favorece la realización de conductas que conllevan a la búsqueda y obtención de estímulos a los que se les conoce como recompensantes, y de entre éstos el alimento es uno de los más relevantes.

Ahora bien, hallazgos recientes muestran que el sabor es sólo una parte de lo que explica nuestras preferencias alimenticias. Hoy en día, sabemos que el tracto digestivo y los **centros dopaminérgicos** del cerebro trabajan en conjunto para elegir lo que nos conviene comer; en este sentido, el carácter nutritivo de los alimentos es un factor aún más importante al decidir qué comemos.

Centros dopaminérgicos

Conjunto de neuronas que producen dopamina y la liberan a otras regiones del cerebro.

Delicioso, ¿para qué?, ¿para quién?

Se han definido dos mecanismos que controlan la alimentación: el hedónico y el homeostático. Nuestra primera interacción con la comida es de carácter sensorial. Percibimos su forma, color, aroma, sabor y textura. Se sabe que la percepción de estas propiedades –en especial si son agradables– activa los sistemas dopaminérgicos de recompensa. Esta activación de los circuitos neuronales de recompensa, producto de los atributos sensoriales de la comida, es uno de los mecanismos de lo que se denomina *apetito hedónico*, y se le considera el factor responsable de lo que



llamamos *comer por gusto*. Tras la ingesta, comienza la digestión (la metabolización y absorción de nutrientes a fin de convertirlos en elementos aprovechables para el organismo) y con ello, la secreción de hormonas provenientes del aparato digestivo que modulan la actividad de los centros neuronales del apetito. Estos procesos constituyen la llamada *ingesta homeostática*, la cual se encarga de mantener el balance entre la ingesta y el gasto energético, lo que llamamos *comer por hambre o necesidad*.

Por mucho tiempo, estos mecanismos se consideraron antagónicos: el apetito hedónico se encarga de promover la ingesta, y el homeostático de moderarla para evitar comer en exceso. El hecho de que las primeras observaciones de respuestas cerebrales dopaminérgicas estuvieran relacionadas con las propiedades gustativas de la comida impulsó la idea de que la principal fuente de recompensa residía en el sabor, que promueve un consumo excesivo, desdeñando la relevancia de la ingesta homeostática.

En los últimos años, sin embargo, han aparecido evidencias que muestran cómo funcionan realmente estos mecanismos. Hoy sabemos que los sistemas dopaminérgicos de recompensa también se activan en respuesta a señales relacionadas con la digestión de nutrientes en el tracto gastrointestinal. Es decir, la presencia de nutrientes y calorías en los alimentos también inducen una señal recompensante.

Ahora bien, parece lógico que los nutrientes y la energía de los alimentos provoquen una recompensa, pues la principal función de la alimentación es asegurar la supervivencia y el correcto funcionamiento del organismo. Entonces, ¿de qué serviría un estímulo como el sabor si su función empieza y termina con él mismo? Por lo general, la detección de un sabor amargo en un alimento nuevo es interpretada de manera innata como desagradable y causa su rechazo. Esto se debe a que la mayoría de las moléculas potencialmente tóxicas se perciben como amargas. Así, la respuesta de rechazo funcionaría como un mecanismo de defensa para evitar una posible intoxicación. En contraste, la mayoría de las especies presentan una fuerte atracción innata por lo dulce. Esto se debe a que buena parte de los azúcares —una fuente confiable y eficiente de energía— se perciben

como dulces. Sin embargo, especies estrictamente carnívoras, como los felinos (incluidos los gatos domésticos), son incapaces de percibir este sabor, ya que no cuentan con los elementos necesarios para detectarlo e informar de su presencia al cerebro, en contraste con su capacidad para detectar una amplia gama de sabores de la carne: ácido, amargo y salado. El resultado es que los felinos no muestran atracción alguna por alimentos dulces. Coincidentemente, este tipo de animales no necesitan consumir azúcares para sobrevivir. De hecho, les cuesta metabolizarlos, y la ingesta de azúcares les genera malestar. Parece que, de algún modo, la evolución habría hecho coincidir la apreciación de un sabor en los alimentos con los elementos que repercuten en la nutrición y la supervivencia de cada especie.

No obstante, no todas nuestras interacciones con la comida son de carácter innato. La mayor parte de nuestros hábitos alimenticios provienen de experiencias con distintos tipos y clases de comida: son lo



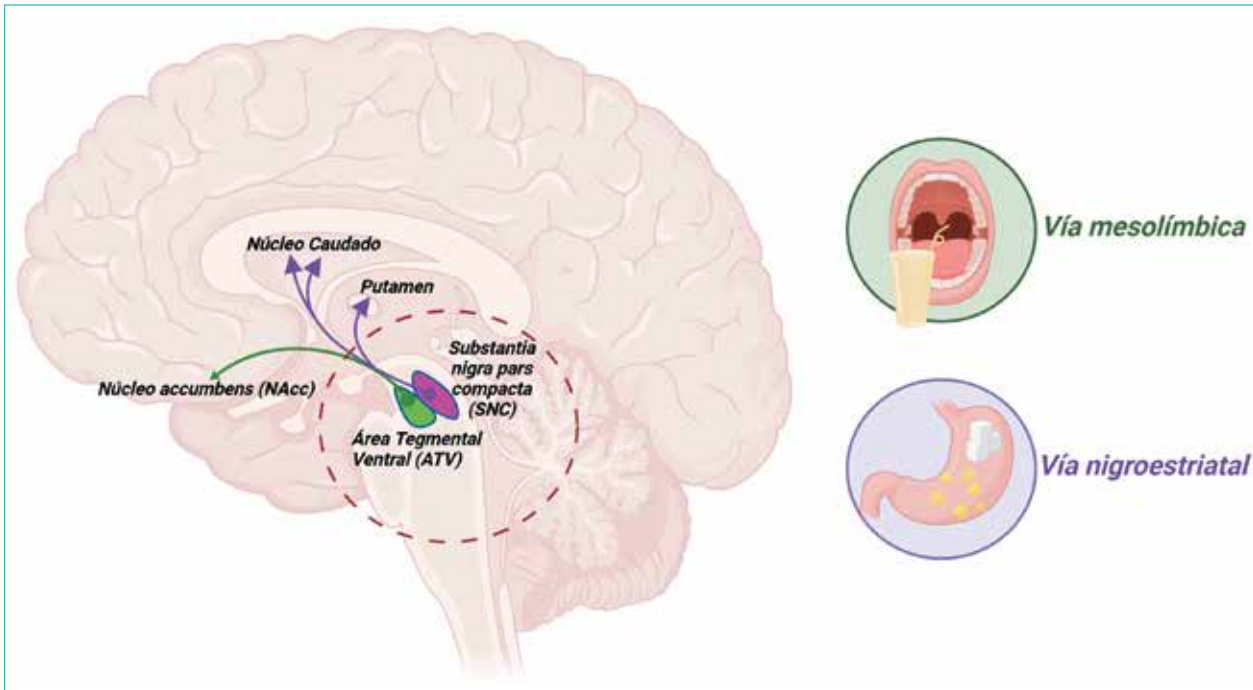


Figura 1. Las dos rutas de la recompensa: la vía mesolímbica, neuronas del área tegmental ventral (ATV) que se dirigen al núcleo accumbens (NAcc), y la vía nigroestriatal que se dirige de las neuronas de la substantia nigra pars compacta hacia el caudado y putamen.

que llamaríamos *un gusto adquirido* (piense en el café; probablemente nadie encontró delicioso su primer encuentro con él).

■ Lo que no sabemos que sabemos de la comida

■ Las preferencias en cuanto a comida son influenciadas por sus atributos sensoriales y propiedades energéticas y nutricionales. Más aún, ambos factores son capaces de provocar la activación de los centros dopaminérgicos del cerebro. Entonces, ¿cómo influye cada uno y cuál predomina en el control de la ingesta y en la formación de nuestras preferencias alimentarias?

En un estudio realizado con humanos a los que se les mostraron fotografías de alimentos conocidos con distintos contenidos calóricos,¹ se les preguntó cuántas calorías creían que había en cada uno, y luego –en una especie de subasta virtual– cuánto estarían dispuestos a pagar por ellos. Se encontró que, a pesar de no haber estimado de manera correcta la canti-

dad de calorías que aportaban, a mayor contenido calórico, mayor fue su disposición a incrementar su apuesta monetaria. Lo anterior indica que, aunque no somos capaces de estimar de manera consciente el contenido calórico de los alimentos, tenemos una intuición inconsciente de su valor energético, lo que nos permite asignar al contenido calórico real –ese que no sabemos que sabemos– un valor consecuente en términos económicos.

La pregunta es: ¿cómo establecemos asociaciones entre los alimentos y su valor energético? La respuesta apunta al sistema dopaminérgico de recompensa. Para conocerlo mejor, a continuación describiremos su anatomía y sus funciones para la alimentación.

■ Las dos rutas de la recompensa

■ En los mamíferos (incluidos los humanos) las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo dan origen a las vías de recompensa del cerebro. Estas neuronas se hallan en dos núcleos principales: i) el área tegmental ventral (ATV); y ii) la *substantia nigra pars compacta* (SNc) (véase la Figura 1). Podríamos pensar en estas vías como carreteras que conectan diversas

¹ Las imágenes eran de alimentos populares y que fueron descritos por los participantes como igualmente sabrosos (apetecibles).

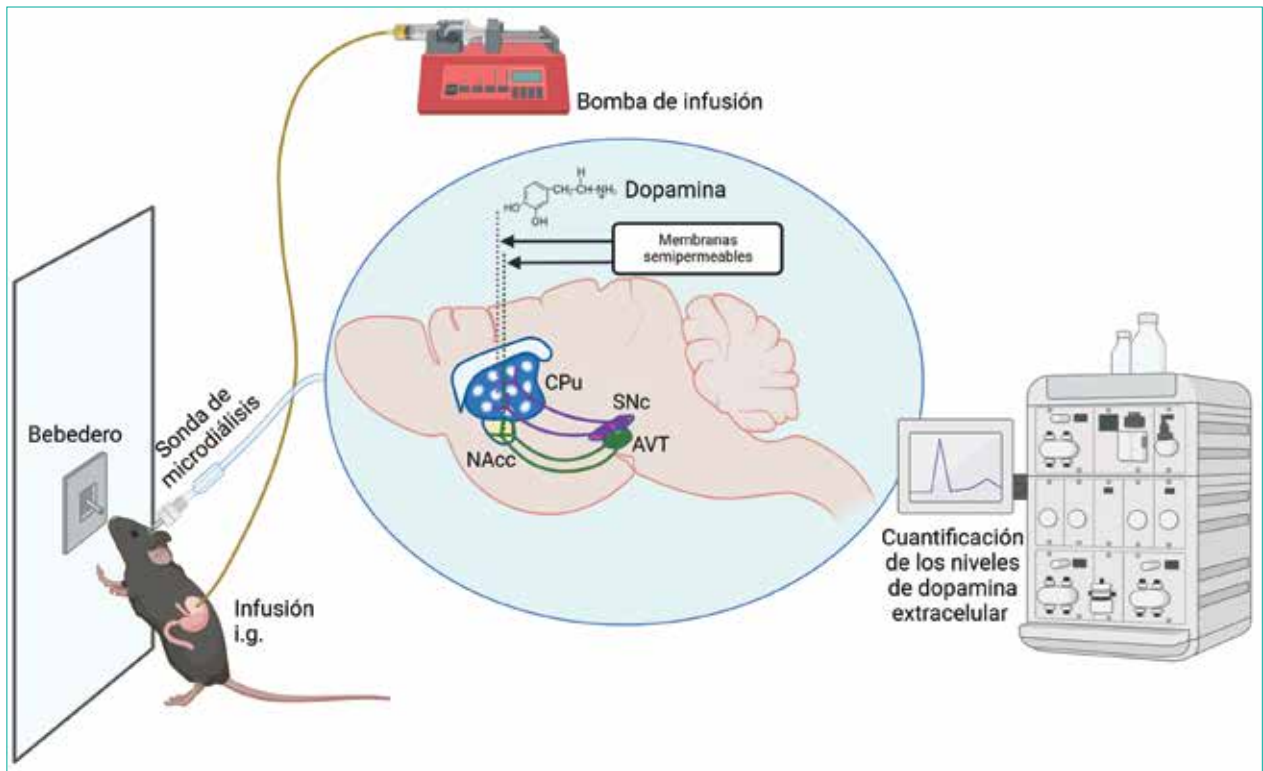


Figura 2. Experimentos en roedores para entender cómo funcionan las vías de la recompensa.

áreas del cerebro. En particular, las vías que nos interesan “desembocan” en el estriado, región ubicada en el diencefalo, que se divide en una porción dorsal y una ventral. La vía mesolímbica, integrada por las neuronas del ATV que proyectan al núcleo accumbens (NAcc) en el estriado ventral; y la vía nigroestriatal, integrada por las neuronas de la SNc que proyectan al caudado/putamen (CPu) en la porción dorsal del estriado.

Las funciones que cubre cada vía son la clave para descifrar por qué sabemos intuitivamente cosas que no sabemos de la comida. Gran parte del conocimiento actual sobre estas vías proviene de estudios realizados en roedores –con los que compartimos muchas características anatómicas y fisiológicas–. En tales experimentos se disociaron las propiedades gustativas de las nutricionales de los alimentos, con el fin de examinarlas por separado (véase la Figura 2). El truco estuvo en hacer que la comida nunca pasara por la boca. Esto se logró implantando un catéter intragástrico a través del cual se podían administrar –directamente en el estómago– soluciones con

distintas propiedades calóricas o nutricionales (por ejemplo, distintas concentraciones de azúcares o grasas); y luego enseñar a los roedores a que –para hacerse acreedores a éstas– debían lengüetear en bebederos que contenían soluciones con algún sabor, pero sin valor nutricional (por ejemplo, un endulzante artificial sin calorías). Cabe mencionar que los animales se encontraban en libre movimiento, por lo que, en todo momento, podían decidir qué, cuánto y cuándo consumir, pues para recibir las soluciones en el estómago debían forzosamente lengüetear en el bebedero. Así se observó que, rápida e invariablemente, los animales generaron una fuerte preferencia hacia sabores que les entregaban nutrientes de manera intragástrica sin importar su sabor, incluso al grado de preferir sabores amargos sobre los dulces cuando los primeros les aportaban nutrientes y los segundos no. Además, mostraron prescindir de la información gustativa para formar preferencias cuando tuvieron que elegir entre dos bebederos vacíos para administrarse las soluciones, donde uno les entregaba directamente en el



estómago soluciones con un mayor contenido calórico que el otro.

Al monitorear los niveles de dopamina en las vías mesolímbica y nigroestriatal, estos estudios mostraron que, aunque ambas vías participan durante la ingesta, lo hicieron en distintos momentos y para distintas propiedades de los alimentos. La primera en activarse fue la vía mesolímbica [AVT → NAcc], donde los niveles de dopamina incrementaron siempre que los animales lengüetearon sabores agradables, independientemente de si éstos entregaban o no nutrientes en el estómago, pero no cuando el sabor era amargo. Podría decirse que esta vía monitorea las propiedades gustativas de la comida, y posiblemente es la responsable de nuestras respuestas conductuales innatas o iniciales ante un alimento desconocido (aceptarlo o rechazarlo según su sabor). Unos instantes después, cuando el alimento

llega al estómago, entra en juego la vía nigroestriatal [SNc → CPu]. En esta región, los niveles de dopamina sólo incrementaron en respuesta a la presencia de nutrientes y calorías en el tracto digestivo; incluso cuando el sabor era desagradable o no había sabor. Más aún, los cambios en la liberación de dopamina en esta vía [SNc → CPu] fueron proporcionales a la cantidad de calorías que los animales se administraron (a mayor cantidad de calorías, mayores niveles de dopamina en el CPu). De este modo, la vía nigroestriatal se encargaría de comunicar el contenido nutrimental y calórico de la comida para adecuar la ingesta a nuestras necesidades nutricionales y energéticas (regulación que podría considerarse de carácter homeostático), y sería la verdadera responsable de establecer nuestros hábitos y preferencias alimenticias (*los gustos adquiridos, y eso otro que no sabemos que sabemos sobre los alimentos*). Cabe mencionar que

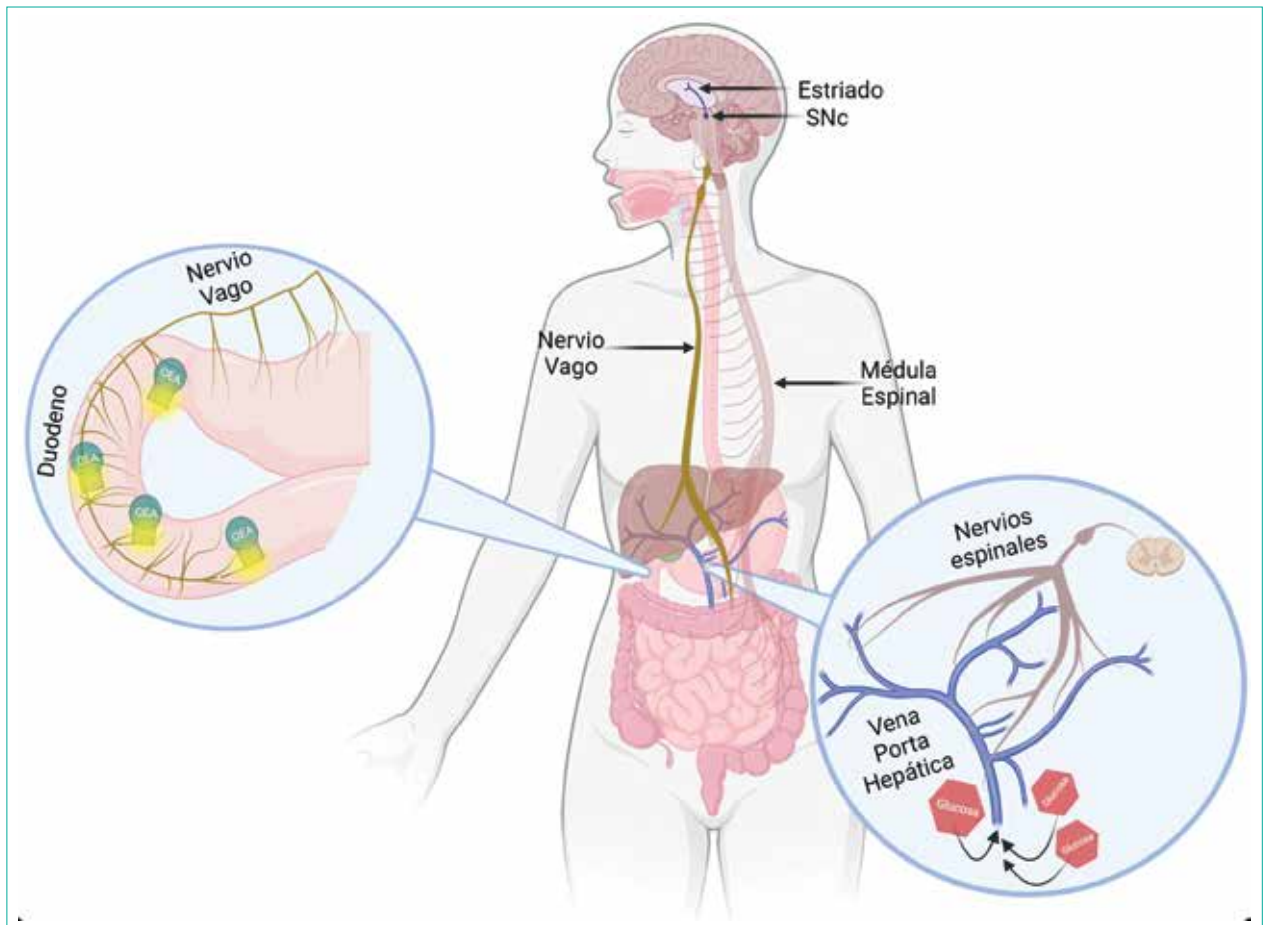


Figura 3. Los misteriosos mensajes del intestino, ¿un segundo cerebro?

esta segregación funcional para las vías dopaminérgicas ha sido observada en varias especies distantes evolutivamente hablando, incluyendo la mosca de la fruta (insecto), la *Aplysia* (un molusco marino), hasta llegar a los humanos.

Los misteriosos mensajes del intestino

Alrededor de 100 millones de neuronas se encuentran fuera del cerebro, ubicadas principalmente en el estómago y los intestinos. Estas neuronas del tracto digestivo forman circuitos locales que se encuentran en constante comunicación con el cerebro mediante dos rutas: *i*) el sistema simpático, que se origina en la médula espinal y desciende a través de la columna espinal; y *ii*) el sistema parasimpático, que se origina en el tallo cerebral y utiliza primordialmente al nervio vago. Ambos sistemas funcionan de manera

simultánea y sincronizada para controlar y coordinar los mensajes que llegan y salen del cerebro relacionados con los procesos digestivos durante la alimentación, y tienen acceso a los circuitos dopaminérgicos de recompensa (véase la Figura 3).

Aunque aún no conocemos con exactitud la naturaleza de estos mensajes, sabemos que: *i*) se originan a partir de la metabolización de los nutrientes; *ii*) se originan principalmente en el intestino delgado; y *iii*) distintos nutrientes utilizan rutas preferentes para llegar desde el intestino hasta la vía nigroestriatal [SNc → CPu]. Por ejemplo, la conexión entre el nervio vago y el intestino es indispensable para la **señalización** del metabolismo de las grasas y la formación de preferencias para este nutriente, pero no participa en estos procesos para la señalización de azúcares. En cambio, las conexiones espinales del sistema simpático con la vena portal hepática son

Señalización
Comunicación neuronal que utiliza señales eléctricas o químicas para transmitir información.

indispensables para la señalización de los azúcares, pero no de las grasas.

Comentarios finales

■ La segregación funcional de los sistemas dopaminérgicos en la ingesta revela que las propiedades gustativas-hedónicas tienen un rol secundario en comparación con las relacionadas con el contenido nutrimental-calórico de los alimentos. Aún quedan muchas interrogantes en lo que se refiere a los circuitos y mecanismos que regulan la conducta de alimentación. Mientras tanto, le invitamos a realizar el siguiente ejercicio: piense en sus alimentos preferidos, averigüe de qué nutrientes están hechos, pero, sobre todo, cuántas calorías contienen. Luego, vuelva a preguntarse si realmente es su sabor lo que los hace irresistibles. Para muchos de ellos, más que el sabor, son las calorías.

Rafael Sandoval Rodríguez

Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

rafael.osandoval73@gmail.com

Luis A. Tellez Lima

Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

ltellez@unam.mx

Lecturas recomendadas

Araujo, I. E. de, M. Schatzker y D. M. Small (2020), "Rethinking food reward", *Annual Review of Psychology*, 71:139-164. Disponible en: <doi.org/10.1146/annurev-psych-122216-011643>.

Han, W., L. A. Tellez, M. H. Perkins, I. O. Pérez, T. Qu, J. Ferreira *et al.* (2018), "A neural circuit for gut-induced reward", *Cell*, 175. Disponible en: <doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.049>.

Sandoval-Rodríguez, R., J. A. Parra-Reyes, W. Han, P. E. Rueda-Orozco, I. O. Pérez *et al.* (2023), "D₁ and D₂ neurons in the nucleus accumbens enable positive and negative control over sugar intake in mice", *Cell Reports*, 42(3):112190. Disponible en: <doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112190>.

Tellez, L. A., W. Han, X. Zhang, T. L. Ferreira, I. O. Pérez *et al.* (2016), "Separate circuitries encode the hedonic and nutritional values of sugar", *Nature Neuroscience*, 19:465-470. Disponible en: <doi.org/10.1038/nn.4224>.

Tellez, L. A., S. Medina, W. Han, J. G. Ferreira, P. Licona-Limón *et al.* (2013), "A gut lipid messenger links excess dietary fat to dopamine deficiency", *Science*, 341:800-802. Disponible en: <doi.org/10.1126/science.1239275>.

Abimael González Hernández, Antonio Espinosa de los Monteros-Zúñiga y Miguel Condés-Lara

Receptores en la piel para el tacto y el dolor

Tocamos con la piel, pero sentimos con el cerebro. ¿Cómo la piel traduce y transmite el evento de la periferia al cerebro? Toda información sensorial (tacto, gusto, olfato, oído y visión) se transmite por neuronas a través de pequeñas descargas eléctricas. ¿Cómo se genera esta descarga eléctrica? En las siguientes líneas veremos de forma breve las bases moleculares que originan la transmisión táctil y de temperatura.

¿Cómo detectamos la temperatura?

La vida en la Tierra puede existir a temperaturas entre -15 y 122 °C. Todos los organismos detectan los cambios de temperatura y se adaptan a ellos. En los mamíferos, el calor dañino, como el que produce las quemaduras por fuego, es percibido por las neuronas periféricas que detectan el dolor (nociceptivas); pero, ¿cómo es que se detecta la temperatura? Esta pregunta era un misterio hasta finales de la década de 1990. La mayoría hemos experimentado una quemadura leve y sabemos que es parecido a frotarnos un chile en la piel. Cuando comemos algo picoso sentimos un ardor en la lengua, y esta experiencia es muy parecida a la que experimentamos cuando nos quemamos la lengua (sentimos dolor) con una bebida caliente. Dado que la sustancia que produce la sensación de ardor es la capsaicina (que se encuentra presente en todos los chiles), el laboratorio del fisiólogo y ganador del premio Nobel David Julius se dedicó a investigar qué es lo que hace que la capsaicina produzca la sensación de quemazón.

Razonando que deberían existir en la piel receptores que se activan con la capsaicina y que debían ser los mismos que se activan con el calor, se buscaron genes que producían **canales iónicos** sensibles a la capsaicina. Esta búsqueda se realizó en neuronas del ganglio de la raíz dorsal.

Cabe aclarar que las neuronas del ganglio de la raíz dorsal son neuronas que inervan la piel, y cuando se activan por el tacto o un estímulo doloroso, transmiten una pequeña corriente eléctrica hacia el cerebro. Esta señal eléctrica que viaja por las neuronas se conoce como potencial de acción y se genera por la apertura de canales iónicos.

Canales iónicos

Proteínas compuestas por cientos de aminoácidos presentes en las membranas celulares (p. ej. en las neuronas).



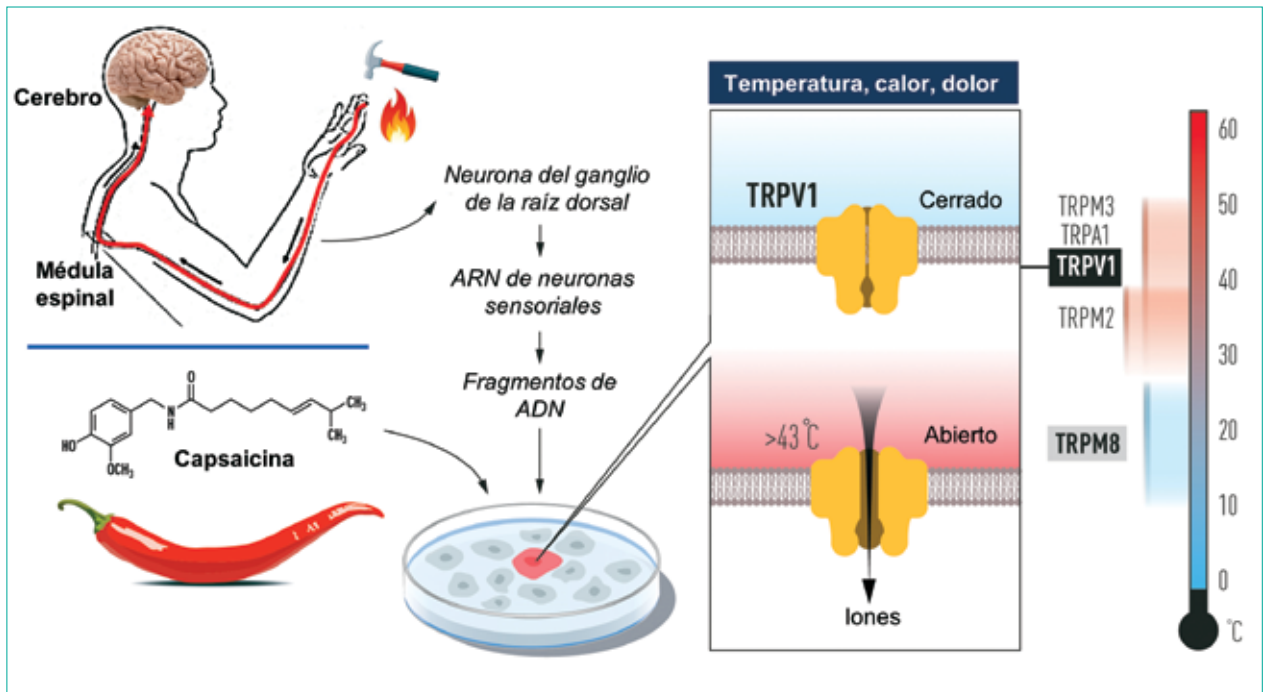


Figura 1. En la piel, la lengua y el estómago hay receptores TRPV1, que se activan con la capsaicina (sustancia activa del chile) y producen la sensación de picor o quemazón. Estos canales también se activan por calor y estímulos mecánicos dañinos (como un martillazo). Ilustración modificada: © The Nobel Committee for Physiology or Medicine / Mattias Karlén.

Regresando a las investigaciones del laboratorio de Julius, después de investigar miles de secuencias de ADN, se descubrió un gen que codificaba un canal iónico que se activaba (abría) con la capsaicina y por lo tanto generaba potenciales de acción (véase la Figura 1). De forma más precisa, cuando este canal iónico se abre, se genera un flujo de iones positivos hacia el interior de la célula (neurona) produciendo una pequeña corriente eléctrica (aproximadamente unos 90 milivoltios, 90 mV), que viaja desde el canal iónico hasta el cerebro. Este canal iónico que se activa por capsaicina se denominó TRPV1.

Este TRPV1 que se activa cuando comemos chile, o cuando nos quemamos la lengua, también se activa con estímulos que causan dolor (por ejemplo, un golpe) y se encuentra en todo el organismo. En particular, el equipo de Julius demostró que a temperaturas mayores a 40 °C también se activaban los canales TRPV1, demostrando por primera vez que el canal TRPV1 es un sensor de calor presente en las neuronas que se encuentran en la superficie de la piel. Posteriormente, el mismo grupo descubrió otro canal, al que denominó TRPV2. A diferencia de los canales TRPV1,

los canales TRPV2 son insensibles a la capsaicina, pero se activan a temperaturas más altas (45-53 °C).

Así como hay receptores para el calor, también existen receptores para el frío. Un tercer estudio del laboratorio de Julius descubrió receptores denominados TRPM8, los cuales se activan con temperaturas frías (8-28 °C), así como con la menta. Es decir, nuestro organismo tiene receptores que detectan el mentol (sensación de frescura) y son ¡los mismos que se activan por temperaturas de 8 a 28 °C!

Casi al mismo tiempo, el laboratorio de Ardem Patapoutian –biólogo molecular y ganador del premio Nobel– también identificó y caracterizó este canal TRPM8. Poco después, Patapoutian y su equipo descubrieron un canal sensible a temperaturas frías menores a 10 °C; esto es, temperaturas consideradas nocivas, que pueden causar daño. A este canal lo denominaron TRPA1. Adicionalmente, el grupo de Patapoutian encontró también canales iónicos que se activaban con temperaturas cálidas superiores a 35 °C, los cuales se denominaron TRPV3.

Como se puede apreciar, nuestro organismo posee un abanico de canales iónicos que se encargan de

detectar una variedad de temperaturas (véase la Figura 1). ¿Cuál será la relevancia fisiológica de los canales TRP? El ser termosensibles y tener la capacidad de adaptarnos al ambiente y por lo tanto sobrevivir. Si sentimos frío, buscamos calor; si sentimos calor, nos ponemos una ropa más ligera; si algo nos quema, evitamos ese estímulo doloroso (nocivo).

Aun cuando en este artículo hemos mencionado sólo cinco receptores TRP (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPM8, TRPA1) que son sensibles a distintos estímulos, a la fecha se han descubierto al menos 28 canales del tipo TRP, todos los cuales detectan diferentes tipos de información ambiental y se encuentran no sólo en la piel, sino en todo el organismo.

El sentido del tacto y los canales piezoeléctricos

En líneas anteriores vimos que hay una diversidad de canales iónicos presentes en las neuronas que inervan la piel y se activan por estímulos térmicos, químicos (por ejemplo, la capsaicina, la menta) o mecánicos dolorosos (por ejemplo, un martillazo). Además de estos canales iónicos, hay también otros canales iónicos que se activan por el simple tacto; llamaremos a esto *estímulo mecánico inocuo* (que no causa daño, dolor). Prácticamente todas las células procariontas (organismos unicelulares, como las bacterias) y eucariotas (organismos pluricelulares, como los mamíferos) pueden generar señales eléctricas en respuesta a estímulos mecánicos inocuos.

En 2010 Ardem Patapoutian (sí, el mismo del que hablábamos en la sección anterior) y sus colegas reportaron la identificación de canales iónicos **mecanosensibles** en eucariotas. Estos canales iónicos recibieron el nombre de canales Piezo1 y Piezo2. El trabajo de Patapoutian y sus colegas fue una auténtica proeza. ¿Cómo fue que descubrieron estos canales? Mediante análisis moleculares, el equipo de Patapoutian identificó células que generaban corrientes eléctricas en respuesta a estímulos mecánicos inocuos. Como vimos en la sección anterior, estas corrientes eléctricas se generan por la apertura de un canal iónico.

Patapoutian identificó cuáles eran los genes que producían esos canales iónicos. Estudiaron más de

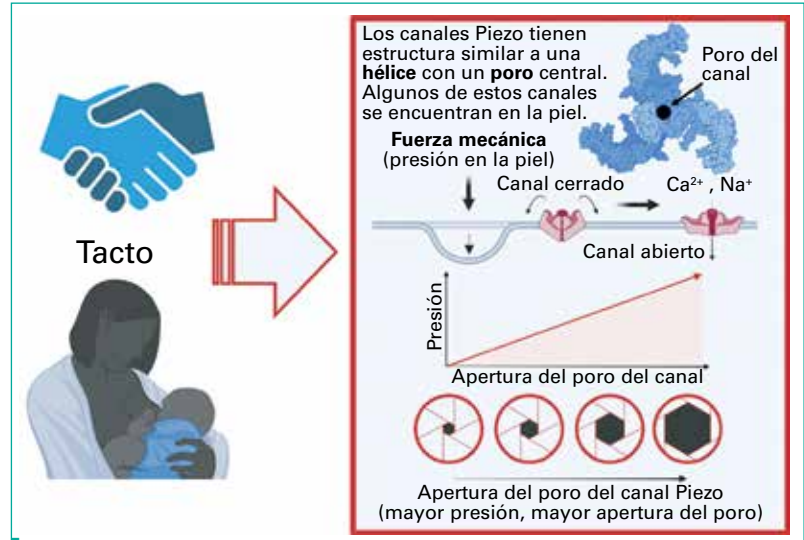


Figura 2. Los canales Piezo, presentes en las neuronas de la piel, se activan con la presión y son responsables del sentido del tacto. Cuando se abren, se genera una pequeña corriente eléctrica (potencial de acción) que se transmite al cerebro. La apertura de los canales Piezo está relacionada con el grado de presión que se genera.

70 genes diferentes, hasta que encontraron al gen que producía un canal iónico que se activa por el tacto (estímulo mecánico inocuo). Al gen que codificaba el canal se le identificó como gen Piezo1. También clonaron el gen Piezo2, relacionado con las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (las neuronas que inervan la piel). De forma particular, se descubrió que los canales Piezo2 son mecanotransductores de las células de Merkel, un tipo especializado de célula responsable de la sensibilidad táctil de las yemas de los dedos humanos. En este caso, la mecanotransducción es el proceso por el cual un estímulo mecánico inocuo se transforma en una señal eléctrica que viaja desde el canal Piezo hasta el cerebro. Cuando tomamos el lápiz, escribimos en el teclado, acariciamos a nuestra mascota, los canales Piezo2 son los responsables de que podamos experimentar la sensación de tocar (véase la Figura 2).

Pero ¿cómo son y cómo funcionan los canales Piezo? Los canales Piezo, al igual que los TRP son proteínas “en forma de hélice” o “cuchillas”. Las “cuchillas” que forman el canal Piezo1 actúan como mecanosensores del canal, respondiendo a las deformaciones de la membrana celular inducidas por la presión. A mayor presión mayor apertura del poro del canal Piezo (Figura 2).

Mecanosensible
Que es sensible a estímulos mecánicos, como el tacto.



Estos canales Piezo parecen activarse exclusivamente con estímulos mecánicos y son diferentes a los canales termosensibles TRP que se activan por sustancias exógenas (como el TRPV1 por la capsaicina, o el TRPM8 por el mentol). A la fecha, la única sustancia capaz de activar al canal Piezo1 es el compuesto sintético denominado Yoda1 y no se conocen reguladores farmacológicos para los canales Piezo2. Los canales Piezo desempeñan un papel relevante en el tacto de la piel, al igual que un papel fundamental en múltiples procesos fisiológicos: la regulación de la presión arterial, el volumen de los eritrocitos, la detección de cambios en el flujo sanguíneo de las células endoteliales, la liberación de serotonina por el intestino, así como la detección del movimiento en huesos y articulaciones.

Los canales iónicos como sensores fundamentales

Las funciones sensoriales de los canales iónicos descubiertos y descritos por los laboratorios de Julius y Patapoutian van más allá de la detección de la

temperatura y la presión en las neuronas periféricas. La capacidad de detectar y responder a los cambios del entorno extracelular es fundamental para la supervivencia. Las propiedades especializadas de los canales TRP y Piezo permiten a estos canales realizar gran parte del trabajo “pesado” de la información sensorial detectada en la periferia y procesada en el cerebro. Los canales TRP son sorprendentemente polimodales; esto es, se activan directamente con diferentes estímulos. Por ejemplo, además de percibir las bajas temperaturas, los canales TRPA1 se activan por compuestos tóxicos ambientales y moléculas aromáticas alimentarias.

Conclusiones

Detectar, procesar y reaccionar a la luz, el sonido, la temperatura, la presión y otras señales ambientales son operaciones necesarias para la vida. Entender cómo ocurren estos eventos ha ocupado a muchos científicos durante siglos. En 2021 se otorgó el premio Nobel de Fisiología o Medicina a los doctores David



Julius y Ardem Patapoutian por sus descubrimientos sobre los sensores fisiológicos de temperatura y presión. Sus hallazgos han aportado conocimientos clave sobre cómo responden los canales de determinadas células a los cambios de estiramiento y temperatura.

Abimael González Hernández

Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

abimaelgh@comunidad.unam.mx

Antonio Espinosa de los Monteros-Zúñiga

Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

antonioespinosaq@gmail.com

Miguel Condés-Lara

Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

condes@unam.mx

Lecturas recomendadas

Etcheverry, G. J. (2021), “El tacto, un sentido enigmático. Premio Nobel de Fisiología o Medicina”, *Medicina* (Buenos Aires), 81: 1083-1085. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000801083, consultado el 15 de agosto de 2023.

Miranda, D. (2021), “Nobel de Medicina 2021 para los descubridores de los receptores de la temperatura y el tacto”, *National Geographic España*. Disponible en: https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/nobel-medicina-2021-para-descubridores-receptores-temperatura-y-tacto_17402, consultado el 15 de agosto de 2023.

Delgado Reyes, L. (2021), “Más allá de la percepción de temperatura y tacto”, *Gaceta UNAM*. Disponible en: <https://www.gaceta.unam.mx/mas-alla-de-la-percepcion-de-temperatura-y-tacto/>, consultado el 15 de agosto de 2023.

Carlos Javier Martínez-Magaña y Janet Murbartián

Trastornos de sueño y sensibilidad al dolor

Pese a la importancia biológica del sueño, millones de personas alrededor del mundo no duermen lo suficiente, lo que se asocia a múltiples problemas de salud. En este trabajo se describe la relación entre la falta del sueño y la hipersensibilidad al dolor, así como una revisión de los posibles mecanismos involucrados en este fenómeno.

El sueño y el dolor, dos procesos fundamentales en la supervivencia

Dormir es una necesidad básica y apremiante. Cuando no la satisfacemos cabalmente experimentamos malestar general e irritabilidad. ¿Por qué dormimos? ¿Por qué destinamos más de un tercio de nuestra vida a este estado de aparente quietud? ¿Qué importancia tiene dormir para nuestra salud? A pesar de que la ciencia lleva alrededor de un siglo estudiando formalmente el sueño, nuestro conocimiento actual acerca de este proceso fisiológico aún no tiene respuestas completas para tales preguntas.

El sueño se define como un estado de descanso en el que se reduce de manera reversible nuestra capacidad de percibir y responder a los estímulos del entorno, y cesa la mayoría de nuestra actividad física. Aunque con diferencias en los patrones de sueño-vigilia, el sueño se presenta en todos los mamíferos y otros grupos de vertebrados tal cual lo experimentamos los humanos, mientras que estados de reposo análogos se han identificado incluso en artrópodos y moluscos. Esto sugiere que el sueño surgió hace millones de años y que la evolución lo ha conservado en todo el reino animal como una función necesaria para la supervivencia. El sueño contribuye al mantenimiento de nuestra salud: permite al cuerpo restablecer su funcionamiento después de un periodo de vigilia, optimiza el resguardo y la utilización de energía en nuestras células, promueve la depuración de metabolitos (desechos celulares), contribuye a regular la secreción de varias hormonas, modula las respuestas de nuestro sistema inmunológico y mantiene nuestro sistema nervioso en condiciones de ejecutar tareas complejas, como el aprendizaje y la consolidación de la memoria.

Por cientos de años se creyó que el sueño era un estado homogéneo de inactividad física y cerebral. Sin embargo, Nathaniel Kleitman y Eugene Aserinsky (1953),



fisiólogos de la Universidad de Chicago, lo caracterizaron como un proceso dinámico con dos grandes etapas: el sueño sin movimientos oculares rápidos (sueño no MOR), y el sueño con movimientos oculares rápidos (sueño MOR). Durante el sueño no MOR, el cerebro, los músculos esqueléticos y otros órganos del cuerpo, como el corazón y el aparato respiratorio, disminuyen paulatinamente su actividad hasta llegar a un estado conocido como sueño de ondas lentas o sueño profundo. Durante el sueño MOR, en cambio, la mayoría de nuestros músculos esqueléticos presentan una máxima relajación (atonía muscular), pero en los músculos extraoculares se manifiestan patrones de contracción-relajación a gran velocidad; además, la actividad del cerebro se intensifica hasta asemejarse a la observada en el estado de vigilia, por lo cual esta etapa también se conoce como sueño paradójico.

Durante una noche típica de descanso, las etapas de sueño no MOR y MOR se alternan hasta completarse unos 4 o 5 ciclos en personas adultas. El tiempo necesario para cubrir nuestros requerimientos de sueño se modifica a lo largo de la vida. Según la National Sleep Foundation de Estados Unidos, los bebés necesitan dormir de 12 a 17 h al día; los niños de 1 a 5 años, de 12 a 13 h; niños de 6 a 13 años, de 9 a 11 h; adolescentes hasta los 17 años, entre 8.5 y 9.5 h; los adultos entre 7 y 9 h, y las personas mayores a 65 años requieren dormir entre 7 y 8 horas.



Por su parte, el dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, generada por un daño o amenaza de daño a nuestro organismo. El dolor es resultado de un proceso neurobiológico llamado nocicepción, el cual es una modalidad sensorial que nos permite detectar y responder oportunamente ante agentes del entorno que pueden lesionarnos. La detección de estímulos nocivos se lleva a cabo a través de neuronas especializadas denominadas nociceptores. Estas neuronas detectan estímulos de alta intensidad, ya sea de tipo mecánico, térmico o químico, y los codifican como impulsos nerviosos que transmiten a neuronas de segundo orden localizadas en la región dorsal de la médula espinal. Las neuronas espinales envían la información a varias regiones del sistema nervioso central y es en nuestro cerebro donde se genera la sensación de dolor, se cualifican sus características –como el origen e intensidad– y se le incorpora un componente emocional de aversión, angustia y miedo. De hecho, el dolor es una sensación compleja y altamente subjetiva; es decir, cada individuo lo experimenta de una forma peculiar y única.


La capacidad de experimentar dolor, así como el sueño, contribuye a proteger nuestra integridad y promover la supervivencia. Cuando nuestro sistema nociceptivo detecta estímulos nocivos se experimenta un dolor rápido y transitorio denominado dolor nociceptivo, que se acompaña de respuestas motoras involuntarias (reflejos) para evitar o minimizar el daño. Si el estímulo nocivo provoca un daño en nuestros tejidos, se genera el dolor de tipo inflamatorio, en el que las células lesionadas y las de nuestro sistema inmune secretan mediadores químicos que propician su reparación, pero que también estimulan a los nociceptores. El dolor inflamatorio tiene una función protectora, ya que el dolor en una zona lesionada provoca conductas de resguardo y protección que favorecen la recuperación.

Sin embargo, el dolor no siempre tiene una función protectora. En ocasiones, su duración puede prolongarse anormalmente (dolor crónico) y convertirse en una enfermedad debilitante que demerita la calidad de vida de quienes la padecen. El dolor patológico se manifiesta como hipersensibilidad a



estímulos dañinos (hiperalgesia), o incluso puede aparecer ante la aplicación de estímulos inofensivos (alodinia). Un ejemplo de ello es el dolor neuropático, el cual surge tras una lesión traumática o enfermedad que afecta el funcionamiento de las áreas del sistema nervioso implicadas en el procesamiento del dolor. Existe también un conjunto de síndromes dolorosos denominados *dolor disfuncional*, en los cuales no hay un daño o proceso inflamatorio evidente. La fibromialgia, el dolor asociado al síndrome de intestino irritable, el dolor inducido por estrés crónico y el inducido por la pérdida de sueño son ejemplos de dolor disfuncional.

 **Trastornos de sueño e hipersensibilidad al dolor: una dupla tortuosa**

 A pesar de la importancia biológica del sueño, la mayoría de las personas no duermen el tiempo nece-

sario debido a que nuestro ritmo de vida es cada vez más acelerado. Dormir poco con regularidad, o la presencia de trastornos de sueño (como el insomnio o el sueño fragmentado) puede acumular una *deuda de sueño* difícil de resolver y que, a largo plazo, afecta la salud. Observaciones clínicas y varios trabajos de investigación sugieren que el sueño insuficiente en humanos está relacionado con problemas de salud como deterioro cognitivo (disminución de la capacidad de atención, razonamiento y aprendizaje), obesidad, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y diabetes, así como una mayor probabilidad de sufrir accidentes de tránsito o laborales (Grandner, 2017).

Se reconoce que existe una relación bidireccional y recíproca entre el sueño y el dolor; esto es, el sueño y el dolor son fenómenos que se afectan mutuamente. Experimentar dolor crónico suele dificultar la conciliación del sueño, modificar su arquitectura (la duración y la alternancia ordenada entre sus

fases), o interrumpir su continuidad. Por otra parte, las alteraciones del sueño tienen una prevalencia alta en pacientes que sufren dolor crónico. En estos casos, la mala calidad de sueño agrava la percepción del dolor, mientras que el aumento en la severidad del dolor provoca una mayor dificultad para dormir; una especie de bola de nieve en que se perpetúan y amplifican el dolor y la falta de sueño. Recientemente ha surgido la hipótesis de que la falta de sueño puede ser en sí misma un detonante para el desarrollo de dolor de tipo disfuncional. Varios estudios llevados a cabo en humanos sanos muestran que la privación de sueño, incluso durante una sola noche, es suficiente para inducir un estado transitorio de hipersensibilidad ante estímulos nocivos mecánicos y térmicos (Haack *et al.*, 2020; Kourbanova *et al.*, 2022). De manera paralela, los estudios de privación total o restricción parcial de sueño en modelos animales han mostrado que la interrupción del sueño reduce los umbrales al dolor en roedores (Alexandre *et al.*, 2017).

■ **Mecanismos implicados en la hipersensibilidad al dolor por falta de sueño**

■ A la fecha no se conocen del todo los mecanismos implicados en el desarrollo de hipersensibilidad al dolor provocada por falta de sueño; sin embargo, en los últimos años se han generado evidencias que comienzan a aclarar nuestro entendimiento de este fenómeno.

En condiciones fisiológicas, los nociceptores se activan únicamente por estímulos de alta intensidad, lo que nos permite realizar actividades cotidianas sin experimentar dolor. Sin embargo, bajo algunas condiciones los nociceptores se activan con estímulos de menor intensidad (se reduce su umbral de activación) debido a un fenómeno conocido como *sensibilización periférica*. La sensibilización periférica se favorece cuando los nociceptores se exponen a moléculas secretadas por células del sistema inmune. Durante la pérdida de sueño aumenta el número de células circulantes del sistema inmune, como los neutrófilos y monocitos. A su vez, estas células sintetizan y secretan unas proteínas llamadas citocinas

proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina-1, interleucina-6 e interleucina-8), que en su conjunto sensibilizan los nociceptores y por consiguiente aumenta la sensibilidad al dolor.

La información nociceptiva que se transmite de los nociceptores a las neuronas espinales está expuesta a sistemas de modulación que pueden ser tanto inhibidores (que limitan o atenúan la transmisión de información en estas sinapsis), como excitadores (que facilitan la transmisión nociceptiva). Sin embargo, en ciertas condiciones, esta modulación se altera y se genera un fenómeno denominado *sensibilización central*. En este caso, las neuronas espinales reducen su umbral de activación y por lo tanto generan respuestas de mayor intensidad y duración en respuesta a la información nociceptiva recibida desde los nociceptores. Parte de esa sensibilización central está generada por la actividad de células gliales (microglía y astrocitos). Se ha observado que la falta de sueño promueve la actividad de estas células gliales, las cuales aumentan la secreción de mediadores proinflamatorios y promotores del dolor, como las interleucinas IL-1 β , IL-6, y TNF α ; es decir, la falta de sueño produce un estado de *neuroinflamación* que contribuye a aumentar la excitabilidad de neuronas implicadas en la transmisión nociceptiva a nivel espinal.

La falta del sueño afecta también el funcionamiento de varios sistemas de neurotransmisión implicados en la modulación del dolor a nivel de la médula espinal. Por ejemplo, la falta de sueño reduce la disponibilidad de receptores para opioides endógenos (encefalinas, dinorfinas y endorfinas), sustancias que nuestro sistema nervioso produce de forma natural y que atenúan la transmisión de información nociceptiva a nivel espinal. En concordancia con lo anterior, se ha reportado que, tras una sola noche de privación del sueño en humanos y roedores, hay una pérdida de la eficacia analgésica de la morfina, analgésico que actúa al unirse a receptores opioides, pero que, en este caso, resulta ineficaz para combatir el dolor provocado por la falta de sueño.

Se ha descrito también que algunas regiones cerebrales están implicadas en la hipersensibilidad do-

lorsosa inducida por la pérdida de sueño, como el núcleo accumbens, que forma parte del sistema mesolímbico. En condiciones fisiológicas, la estimulación dolorosa aumenta la actividad de varios grupos neuronales del núcleo accumbens, lo que se asocia a la experiencia de aversión y a la inhibición de las sensaciones placenteras o recompensantes cuando experimentamos dolor. La pérdida de sueño conduce a un estado de hiperexcitabilidad de las neuronas del núcleo accumbens y, con ello, aumenta el componente emocional de aversión que acompaña al dolor. Se ha identificado que la adenosina (un neuromediador que se acumula en el cerebro durante la vigilia y que promueve el sueño) favorece la actividad de las neuronas del núcleo accumbens, mientras que los fármacos que bloquean los receptores de adenosina—como la cafeína, tradicionalmente utilizada como promotor de la vigilia—reducen la hipersensibilidad al dolor inducida por privación de sueño en modelos animales.

Finalmente, otro fenómeno que podría contribuir al desarrollo de dolor inducido por falta de sueño son las alteraciones que sufre la barrera hematoencefálica cuando no dormimos lo suficiente. La barrera hematoencefálica regula el tránsito de moléculas entre la sangre y el sistema nervioso, protegiéndolo de agentes patógenos y sustancias potencialmente tóxicas para las neuronas. Se ha reportado que la restricción de sueño afecta la integridad de la barrera hematoencefálica, aumentando su permeabilidad y, con ello, el riesgo de que agentes químicos potencialmente dañinos y promotores del dolor se acumulen en el sistema nervioso.

Notas finales

■ Investigar y comprender los mecanismos que subyacen a esta compleja relación entre el sueño y el dolor es la clave para diseñar estrategias de prevención y tratamientos efectivos para el manejo clínico de los pacientes afectados por algún trastorno de sueño

y para evitar el desarrollo de dolor crónico. El conocimiento emanado de este campo de estudio debe difundirse para generar conciencia en la población sobre la importancia de cuidar nuestros hábitos del sueño en el mantenimiento de nuestra salud.

Carlos Javier Martínez-Magaña

Laboratorio de Neuroinflamación y Dolor del Departamento de Farmacobiología, Cinvestav sede Sur.

javier.magana@cinvestav.mx

Janet Murbartián

Laboratorio de Neuroinflamación y Dolor del Departamento de Farmacobiología, Cinvestav sede Sur.

murbartian@cinvestav.mx

Referencias específicas

- Alexandre, C. *et al.* (2017), “Decreased alertness due to sleep loss increases pain sensitivity in mice”, *Nature Medicine*, 23:768-774.
- Aserinsky E. y N. Kleitman (1953), “Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep”, *Science*, 118:273-274.
- Grandner, M. (2017), “Sleep, Health, and Society”, *Sleep Medicine Clinics*, 12(1):1-22.
- Haack, M. *et al.* (2020), “Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications”, *Neuropsychopharmacology*, 45:205-216.
- Hambrecht-Wiedbusch, V. *et al.* (2017), “Preemptive caffeine administration blocks the increase in post-operative pain caused by previous sleep loss in the rat: a potential role for preoptic adenosine A(2A) receptors in sleep-pain interactions”, *Sleep*, 40(9):zxx116.
- Kourbanova, K. *et al.* (2022), “Effect of sleep loss on pain, new conceptual and mechanistic avenues”, *Frontiers in Neuroscience*, 16:1009902.
- Medina-Flores, F. *et al.* (2020), “Sleep loss disrupts pericyte-brain endothelial cell interactions impairing blood-brain barrier function”, *Brain, Behavior and Immunity*, 89:118-132.

Procesamiento predictivo en el cerebro

El cerebro humano crea y actualiza modelos mentales para procesar y predecir información de su entorno. En este artículo exploraremos nociones generales sobre el procesamiento predictivo y su posible relevancia en un espectro de fenómenos que van desde el aprendizaje motor hasta distorsiones predictivas asociadas con enfermedades psiquiátricas.

El cerebro predictivo

Imaginemos estar en un campo de béisbol a punto de batear una bola rápida (véase la Figura 1). Golpearla requiere anticipar el momento y lugar adecuados, lo que involucra estrategias predictivas y prospectivas. Según teorías neurocientíficas, el cerebro usa la inferencia probabilística para minimizar errores de predicción, conciliando así las entradas sensoriales con las expectativas, facilitando la percepción y la acción. Por ejemplo, en el sistema visual, se comparan señales visuales con motoras para detectar discrepancias entre las predicciones internas y la información perceptual. Se plantea que el cerebro puede crear versiones probables de las entradas sensoriales mediante un 'modelo generativo interno', basado en información acumulada del entorno. Así, el cerebro constantemente coteja la información sensorial con sus propias predicciones.

La teoría de modelos internos explica cómo el sistema motor aprende a resolver problemas de aproximación e intercepción considerando sus propiedades

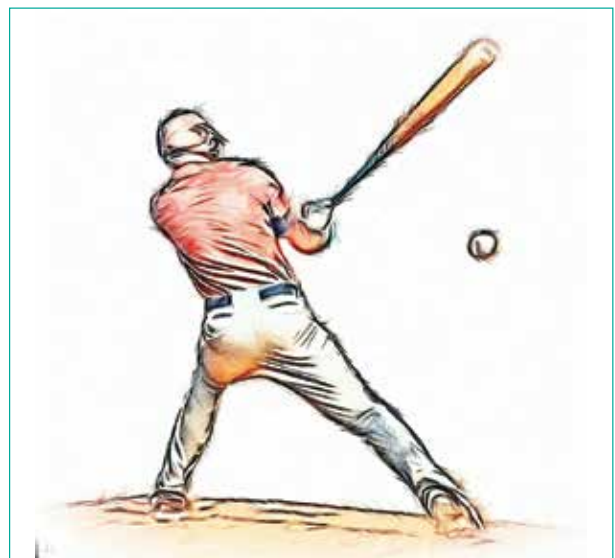


Figura 1. En el procesamiento predictivo al golpear una pelota de béisbol, el cerebro genera predicciones, las compara con información sensorial, actualiza su modelo interno y planifica acciones motoras para batear con precisión, integrando la retroalimentación para una mejora continua. Imágenes generadas con tecnología GPT-4 (OpenAI, 2023).



físicas y retardos de procesamiento. De esta forma, nuestros cerebros utilizan su capacidad predictiva en la percepción a distintos niveles, lo que a su vez influye en nuestras respuestas a estímulos futuros. El procesamiento predictivo tiene aplicaciones en la visión, el control motor, el lenguaje y la robótica. En este texto, adoptaré un enfoque mecanicista, sin abordar cuestiones filosóficas; aunque estos temas generan amplios debates en filosofía y ciencia cognitiva, aquí nos centraremos en la función cerebral.

■ Procesamiento y codificación predictiva

■ Actividades cotidianas como jugar deportes o conducir implican la interacción con objetos en movimiento. Se ha propuesto que nuestro cerebro implementa un ‘modelo interno’ para guiar la conducta en entornos dinámicos. El procesamiento predictivo es la capacidad cerebral de anticipar resultados perceptuales de movimientos voluntarios, crucial para interactuar con objetos en movimiento. Vincula la función cerebral con la predicción sensorial de nuestras acciones. La sensación de agencia también se relaciona con la previsibilidad de nuestras acciones y sus consecuencias. Para diferenciar la retroalimentación propia de la externa, comparamos nuestras órdenes motoras con los estímulos visuales entrantes. Aquí las ‘señales de error’ generadas por los sistemas motores se suprimen por la ‘propiocepción’. De esta forma, la percepción equilibra las entradas sensoriales con las predicciones a distintas escalas espaciales y temporales. Esta visión integral sostiene que la percepción es un *proceso inferencial* (es decir, que llega a conclusiones utilizando la acumulación de evidencia), que influye en nuestras acciones tanto directa como indirectamente. Generamos predicciones ‘en cascada’ para guiar comandos motores y reducir errores predictivos subsecuentes. Estas interacciones influyen en nuestro pensamiento, predicciones y acciones, pero debemos ser cautelosos y críticos al atribuir funciones humanas al cerebro.

La codificación predictiva usa modelos internos para predecir cambios en las entradas sensoriales. De alguna forma, estos modelos simulan el entorno, permitiendo predicciones sensoriales. Mediante la

codificación predictiva, el cerebro reduce la ambigüedad e incertidumbre actualizando modelos para predicciones más precisas conforme cambian las entradas sensoriales. Bajo esta perspectiva, las cortezas sensoriales primarias de mamíferos emplean la codificación predictiva. Grupos neuronales calculan las discrepancias entre las entradas sensoriales y las predicciones, lo que produce fuertes respuestas ante estímulos sorprendidos. En el sistema visual, por ejemplo, la retina transforma los patrones lumínicos y, posteriormente, el cerebro los procesa en una cascada de interacciones, con un sistema de retroalimentación que anticipa la información de niveles inferiores. Los errores de predicción generan cambios en las representaciones probabilísticas del nivel superior, balanceando la inferencia perceptual rápida (véase la Figura 2). La codificación predictiva, la memoria de corto plazo y la inferencia bayesiana sugieren que el cerebro usa un modelo interno para anticipar información sensorial basada en experiencias y movimientos pasados. La codificación predictiva podría ser un procesamiento fun-

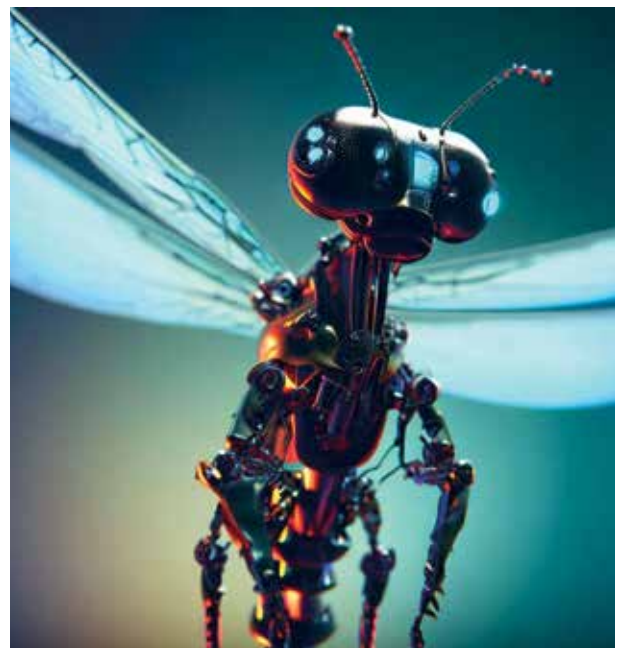


Figura 2. Robots libélula utilizan procesamiento predictivo para mejorar sus sistemas de navegación. Grupos de investigación trabajan activamente en el desarrollo de algoritmos de procesamiento predictivo, como los que emplean arquitectura GPT. Estos algoritmos permiten anticipar cambios externos, lo que da como resultado capacidades de respuesta más eficientes y adaptables.

damental en la corteza cerebral, y se ha demostrado su viabilidad biológica mediante algoritmos de inteligencia artificial.

■ Implementación de procesamiento predictivo a nivel de circuitos neuronales

■ La corteza cerebral desempeña una variedad de procesos cognitivos y presenta una estructura celular similar en distintas áreas. Se organiza en capas y módulos comunicados por patrones específicos de conectividad entre grupos de neuronas con fenotipos particulares. Esta arquitectura, presente en muchas áreas, sugiere homología serial: estructuras homólogas comparten células y conexiones, desarrollo, genes y patrones de actividad. El ‘microcircuito canónico’, replicado en distintas áreas y especies, sugiere un mecanismo común para procesar información sensorial, control motor y procesos cognitivos. ¿Participan los circuitos corticales en la codificación predictiva? Según la idea del ‘microcircuito canónico’, el cerebro usa cálculos neuronales básicos para operaciones similares en diversas áreas y modalidades perceptuales. En la teoría de codificación predictiva, un modelo generativo predice cómo propiedades ambientales generan entradas sensoriales específicas.

A nivel fisiológico, se ha registrado actividad neuronal que concuerda con respuestas a errores de predicción. Modelos de codificación predictiva señalan que cada nivel sensorial tiene unidades de representación (neuronas que codifican probabilidad de estímulos, y hacen predicciones al nivel inferior) y unidades de error predictivo (neuronas que codifican discrepancias entre evidencia y predicciones, y envían errores de predicción al siguiente nivel superior). Estas señales de error predictivo se han detectado en capas superiores de la corteza visual primaria, y también en inferiores, aunque son más comunes en las superiores. Ambos tipos de neuronas responden a propiedades específicas de los estímulos sensoriales, y su actividad se modula por la atención, sorpresa y expectativa del individuo.

A nivel sináptico, se cree que el error de predicción se origina en la diferencia entre entradas



Figura 3. La imagen representa un bosquejo de un circuito cortical compuesto por neuronas piramidales (excitadoras) e interneuronas (inhibidoras) que interactúan sinápticamente. Esta interacción facilita el procesamiento de información y comunicación dentro de la corteza cerebral, el cual es crucial para las funciones cognitivas, la percepción y la acción.

sinápticas inhibitoras y excitadoras. Estas dos señales se podrían integrar en neuronas que generan una ‘representación interna’. Neuromoduladores como la acetilcolina influyen en las entradas sensoriales y en señales internas como la expectativa y la incertidumbre. Por otro lado, se cree que la dopamina participa en el cálculo de errores de predicción asociados a la obtención de recompensa, mientras que la noradrenalina se asocia con la variabilidad de las respuestas neuronales y las oscilaciones cerebrales. Estos neuromoduladores influyen en el aprendizaje (véase la Figura 3).

■ Aprendiendo a predecir

■ Desde temprana edad desarrollamos la capacidad de predecir y ajustar nuestro comportamiento basándonos en los errores que cometemos (véase la Figura 4). Influidas por la experiencia, estas respuestas predictivas se codifican en neuronas corticales. Por ejemplo, la corteza visual anticipa estímulos visuales vía la experiencia, asociando entradas visuales con salidas motoras. Los errores de predicción, que sur-

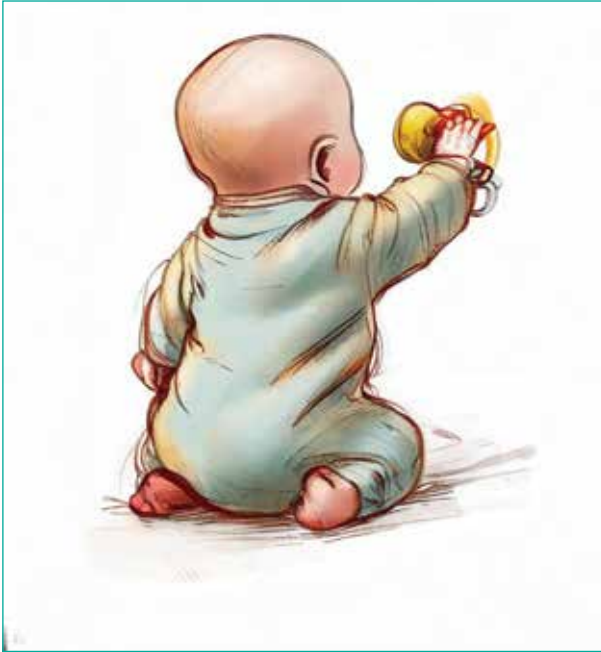


Figura 4. Aprendiendo a predecir. El procesamiento predictivo en un bebé le permite generar predicciones sobre la ubicación y movimiento de un objeto, guiando su planificación y ejecución motora para un alcance exitoso. En tal proceso la retroalimentación sensorial de la interacción se emplea para mejorar futuras predicciones y el control motor.

gen cuando existe una discrepancia entre la información sensorial entrante y la esperada, se consideran señales críticas que promueven la plasticidad sináptica a nivel celular. Es decir, estos errores predictivos coactivan sistemas de neuromodulación que influyen en la plasticidad sináptica.

La percepción no es simplemente un reflejo pasivo del mundo externo, sino más bien una construcción activa en la que contrastamos la evidencia sensorial con conocimiento almacenado. El cerebro evolucionó para enfrentar incertidumbre, ruido y ambigüedad diaria. Por tanto, resulta crucial investigar cómo nuestro sistema predictivo procesa los estímulos sensoriales en contextos con variabilidad controlada. Los modelos internos representan la percepción como inferencia probabilística, donde las entradas sensoriales comandan la generación de predicciones.

Las teorías de codificación predictiva sugieren que las representaciones neuronales podrían codificar predicciones usando distribuciones de probabilidad. Es decir, el cerebro podría representar la información externa probabilísticamente, considerando

múltiples posibilidades para identificar la mejor representación de un evento sensorial dado.

Representar el mundo en el cerebro implica un gasto energético. En situaciones en las que las predicciones y las entradas sensoriales no coinciden, el consumo de energía del cerebro aumenta. Sin embargo, el ‘principio de energía libre’ propone que los procesos cerebrales se adaptan para minimizar el consumo energético. En el contexto de las interacciones cerebro-entorno, esta minimización podría llevar a reducir el error de predicción, influyendo en el reconocimiento, inferencia, acciones y aprendizaje. Este principio desafía las clasificaciones convencionales y sus implicaciones han generado un intenso debate en la comunidad científica. Su enfoque único y disruptivo lo convierten en un campo de estudio apasionante y controvertido.

■ **Disfunción en la predicción**

■ Las discrepancias entre nuestras predicciones y la realidad son frecuentes, y la habilidad de los seres humanos para detectar y reaccionar a estas discrepancias varía significativamente. Esto tiene implicaciones relevantes en el campo de las neurociencias y de la salud mental. Por ejemplo, existen fallas en la predicción que están vinculadas a problemas de aprendizaje y trastornos psiquiátricos (véase la Figura 5). La amplia participación de diversas regiones cerebrales en estos procesos conduce a manifestaciones específicas en la actividad electroencefalográfica, motora y visuomotora. Esto permite la distinción entre poblaciones clínicas y personas neurológicamente sanas. Asimismo, antipsicóticos como la clozapina impactan en el procesamiento de errores de predicción. La ketamina, un anestésico con efectos antidepresivos, produce efectos alucinógenos al cambiar la señal de error de predicción; afecta las corrientes excitadoras, creando un sesgo en la predicción y magnificando la importancia de los eventos sensoriales, lo que podría llevar a creencias similares a los delirios. Asimismo, los efectos de drogas como el LSD, anfetaminas (agonistas de dopamina), alucinógenos serotoninérgicos y cannabis podrían explicarse mediante cambios en el procesamiento predictivo. La esquizo-

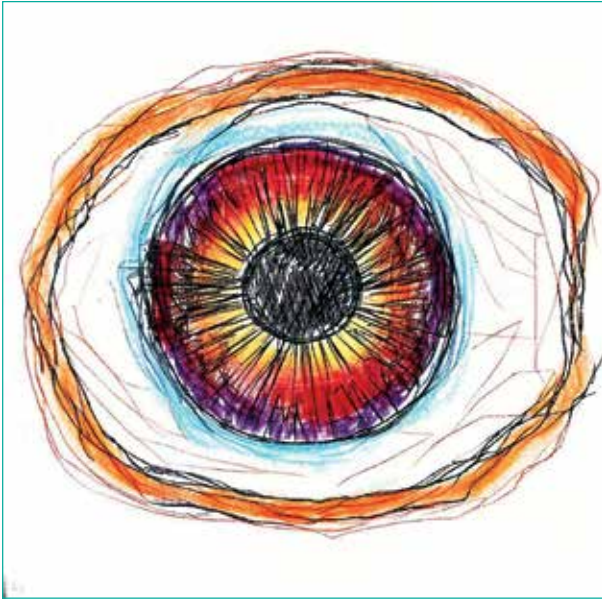


Figura 5. Disfunción en el procesamiento predictivo. Las fallas en el procesamiento predictivo podrían contribuir a déficits cognitivos, perceptuales y sociales observados en algunos trastornos psiquiátricos.

frenia y el trastorno del espectro autista podrían ser extremos de desequilibrio en donde las predicciones impactan excesiva o insuficientemente en la representación interna del mundo. Por ello, comprender los síntomas de los trastornos psiquiátricos requiere explorar posibles anomalías en la formación y ponderación de los errores de predicción. La codificación predictiva proporciona una base sólida para explicar cambios complejos en el aprendizaje y la experiencia, combinando señales sensoriales y expectativas mediante el uso de errores de predicción.

Conclusión

Predecir el futuro cercano podría ser una de las ventajas de contar con un cerebro. Argumenté que la percepción sirve para calibrar nuestras predicciones internas con información externa. Parte de los recursos cerebrales se usan para procesar errores entre señales perceptuales y predicciones. Estos errores actualizan el modelo interno, dotando de estructura y significado a la percepción y también optimizan

la codificación cerebral: el cerebro se autoorganiza para minimizar dichos errores, ajustando sus predicciones y movimientos (como sucede en la percepción activa). Explorar cómo se usan los errores predictivos es clave para entender la percepción y el aprendizaje, además de que resulta esencial llevar a cabo más investigaciones en esta dirección para abordar problemas de salud mental y orientar el desarrollo de terapias efectivas.

Mario Treviño Villegas

Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara.
mario.trevino@academicos.udg.mx

Referencias específicas

- Srinivasan, M. V., S. B. Laughlin y A. Dubs (1982), "Predictive Coding: A Fresh View of Inhibition in the Retina", *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 216:427-459. Disponible en: <doi.org/10.1098/rspb.1982.0085>.
- Wolpert, D. M., Z. Ghahramani y M. I. Jordan (1995), "An Internal Model for Sensorimotor Integration", *Science*, 269:1880-1882. Disponible en: <doi.org/10.1126/science.7569931>.
- Kawato, M. (1999), "Internal Models for Motor Control and Trajectory Planning", *Current Opinion in Neurobiology*, 9:718-727. Disponible en: <doi.org/10.1016/s0959-4388(99)00028-8>.
- Friston, K. (2005), "A Theory of Cortical Responses", *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360:815-836. Disponible en: <doi.org/10.1098/rstb.2005.1622>.
- Clark, A. (2013), "Whatever Next? Predictive Brains, Situated Agents, and the Future of Cognitive Science", *Behavioral and Brain Sciences*, 36:181-204. Disponible en: <doi.org/10.1017/S0140525X12000477>.
- Heeger, D. J. (2017), "Theory of Cortical Function", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 114:1773-1782. Disponible en: <doi.org/10.1073/pnas.1619788114>.
- Keller, G. B. y T. D. Mrsic-Flogel (2018), "Predictive Processing: A Canonical Cortical Computation", *Neuron*, 100:424-435. Disponible en: <doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.003>.

La enfermedad de Alzheimer y su impacto en la percepción

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida de la memoria; sin embargo, la acompañan alteraciones neuronales en diversas áreas cerebrales encargadas de la integración de estímulos sensoriales como la olfacción, la visión, el oído, el gusto y el dolor, que son la base de los cambios en la percepción del ambiente que tienen lugar en pacientes con esta enfermedad.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo crónico que afecta a unas 50 millones de personas en el mundo. Se estima que en México hay cerca de 800 000 personas con demencia, de las cuales 60 a 70% son pacientes con EA. Debido a que el principal factor de riesgo es la edad, su prevalencia aumenta al envejecer la población, y se estima que para 2050 habrá más de 3 millones de personas con EA en nuestro país. Cabe destacar que la presencia de enfermedades como hipertensión, obesidad y diabetes parece incrementar las enfermedades neurodegenerativas, por lo que el número de pacientes con EA puede ser mucho mayor. Clínicamente, la EA se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo y pérdida de la memoria, lo cual sugiere la presencia de alteraciones en la función de las neuronas que integran diversas áreas en nuestro cerebro. La alta incidencia de la EA a nivel mundial constituye un problema no sólo para quienes la padecen, sus familiares y cuidadores, sino para los sistemas de salud encargados de su tratamiento. Por lo tanto, su detección temprana y el estudio de los mecanismos responsables de su generación son de crucial importancia para identificar blancos farmacológicos que contribuyan al desarrollo de mejores terapias.

¿Qué causa las alteraciones neuronales en la EA?

En el cerebro de los pacientes con la EA hay una acumulación de forma extracelular de la proteína beta amiloide ($A\beta$, placas seniles), así como de la proteína Tau de forma intracelular (marañas neurofibrilares). La presencia de las placas seniles



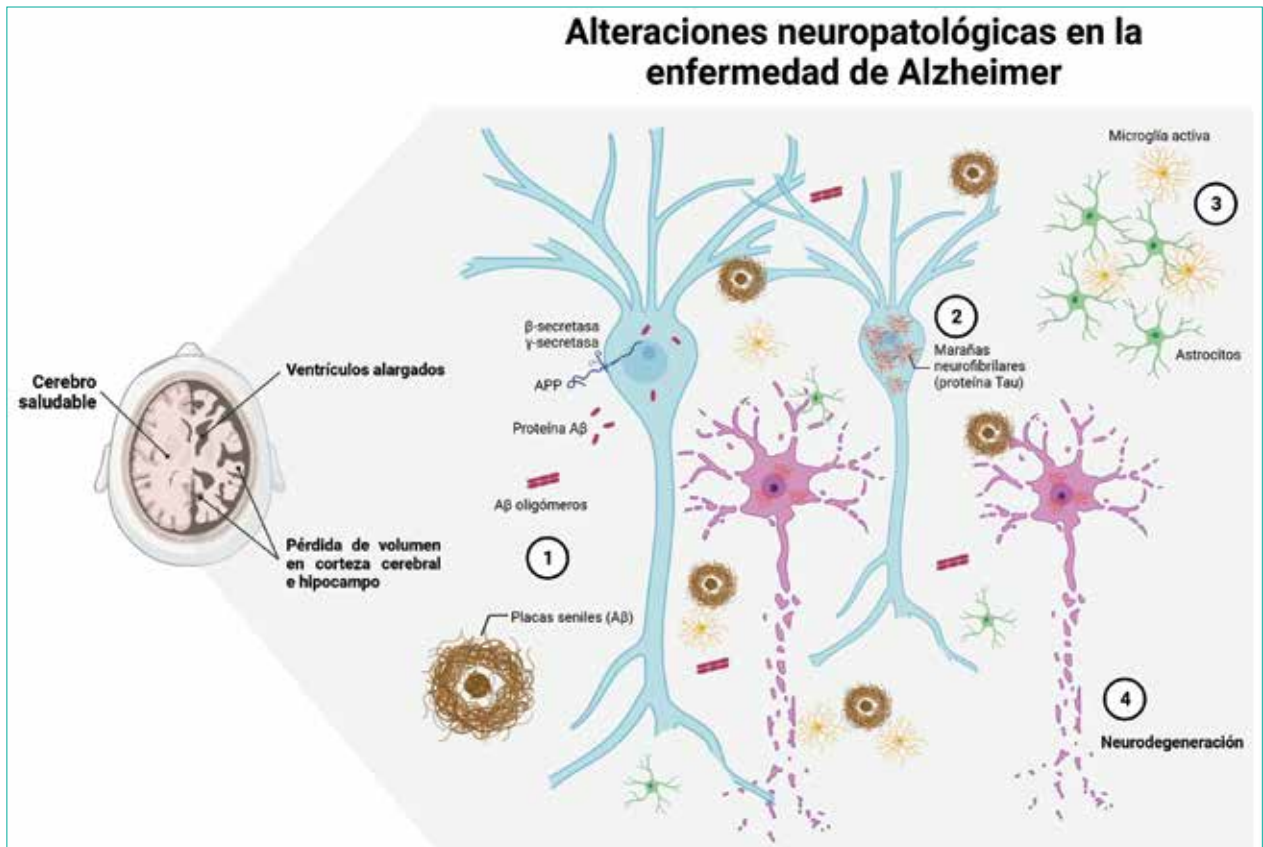


Figura 1. Alteraciones patológicas en la EA. Diversos mecanismos ocurren en el desarrollo de la EA que involucra: 1) la síntesis exacerbada de la Aβ; 2) la presencia de marañas neurofibrilares; 3) la generación de neuroinflamación mediada por la activación de astrocitos y microglía, 4) lo cual finaliza en procesos de neurodegeneración. (Creada con BioRender.com por D. A. G.)

y las marañas neurofibrilares produce afectaciones en diversos mecanismos moleculares que controlan la función y comunicación neuronal. Además, el desarrollo simultáneo de procesos como la neuroinflamación, mediada por la activación de células gliales como la microglía y los astrocitos, son de gran relevancia en la generación de la EA (véase la Figura 1). Todo esto impide que el sistema nervioso central realice de forma correcta los procesos que nos permiten tomar la información recibida por los sentidos, organizarla y responder adecuadamente a ella. En el largo plazo, por otra parte, se produce muerte neuronal y se terminan afectando diversas áreas cerebrales involucradas en los procesos de memoria y aprendizaje, así como en la interpretación de los diversos estímulos sensoriales, afectaciones que pueden ser la base de los cambios en la percepción del ambiente que tienen lugar en los pacientes con la EA.

Identificación de alteraciones tempranas en la EA

El estudio y caracterización de biomarcadores tempranos de la EA, que comprenden la presencia de alguna molécula en particular o de alguna alteración en el funcionamiento de grupos neuronales, son esenciales para realizar el diagnóstico temprano de la EA, así como para identificar blancos terapéuticos específicos. Los principales biomarcadores en la EA son la presencia de las proteínas Aβ y Tau, las cuales se identificaban exclusivamente cuando el paciente ya había fallecido, por lo que el diagnóstico de la EA se hacía de forma tardía. Sin embargo, gracias al avance de la ciencia y la tecnología, se ha podido identificar de forma más específica la presencia tanto de las mutaciones que causan la EA de inicio temprano (pruebas genéticas), así como la presencia de estos biomarcadores en fluidos biológicos, como la sangre o el líquido cerebrospinal de los pacientes. Además, el empleo de técnicas medianamente invasivas –como

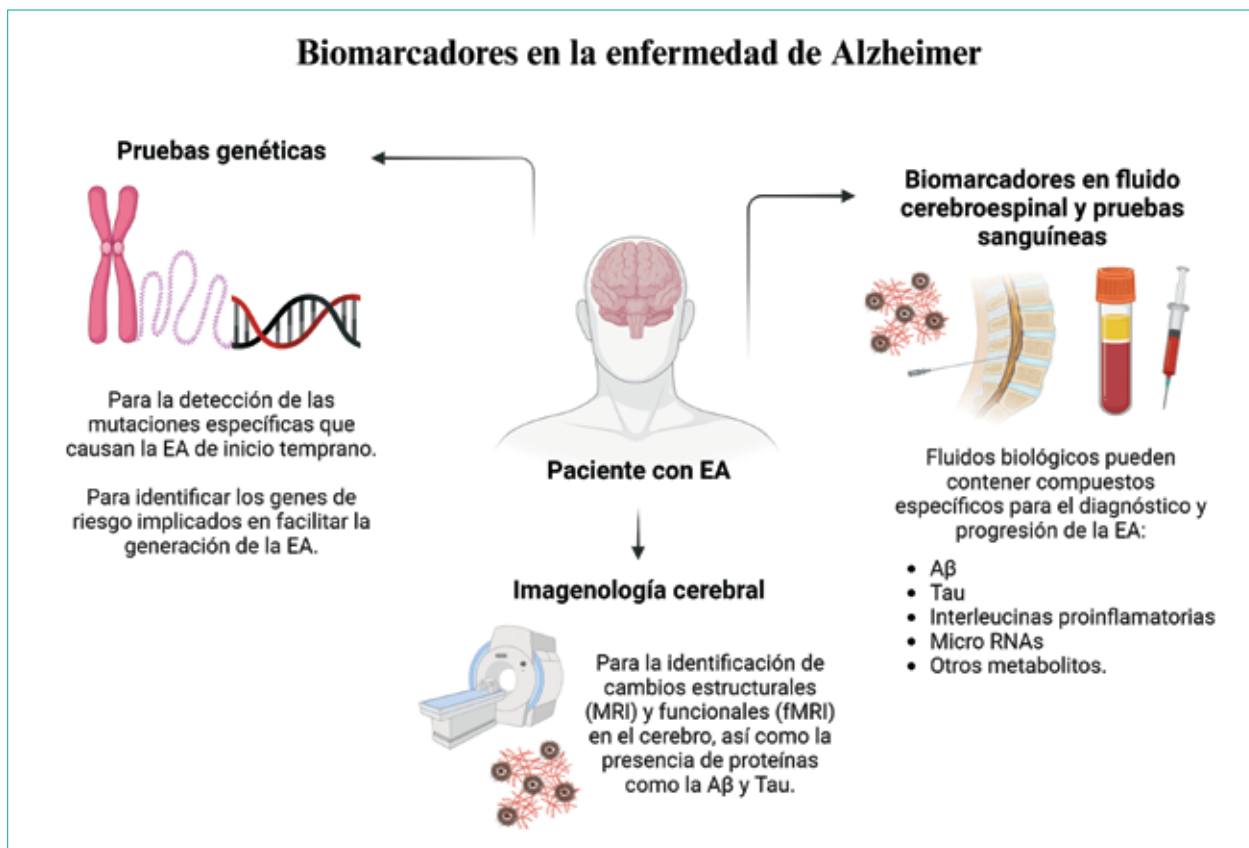


Figura 2. Biomarcadores en la EA. Los biomarcadores que permiten la identificación y diagnóstico de la EA se pueden agrupar en diversos grupos: las pruebas genéticas, la presencia de biomarcadores en fluidos biológicos, así como las alteraciones identificadas por imagenología cerebral. (Creada con BioRender.com por D. A. G.)

la resonancia magnética (MRI) y la tomografía (PET)—ha permitido identificar la presencia de A β y Tau, así como alteraciones estructurales en el cerebro de los pacientes, los que también se consideran biomarcadores para el diagnóstico de la EA (véase la Figura 2).

Por otra parte, hay un gran interés en la determinación de diversos tipos de biomarcadores cuya utilización sea no invasiva y barata, así como con el potencial de permitir evaluar el inicio de la EA. En este sentido, las alteraciones en la percepción de estímulos sensoriales como la olfacción, la visión, la audición y el dolor podrían funcionar como biomarcadores tempranos de la EA.

Alteraciones en la percepción y los sentidos en la EA

Diversas evidencias científicas han mostrado que en los pacientes con EA hay un decremento en la capacidad de percibir o interpretar ciertos estímulos

sensoriales, lo cual podría estar asociado a un aumento temprano en la concentración de agregados proteicos de A β y Tau, y causar alteraciones iniciales en la función de las neuronas involucradas en la percepción o integración de los estímulos sensoriales (véase la Figura 3). Estudios clínicos han descrito diversos síntomas que reflejan cambios en estas respuestas en pacientes aún con cognición normal, lo cual podría reflejar el inicio de la EA en el periodo conocido como de daño cognitivo leve.

A) Alteraciones en el sistema olfatorio

En general, el sistema olfatorio comprende inicialmente al epitelio nasal, en el cual se encuentran las terminales de las neuronas olfatorias que contienen los receptores encargados de detectar los diferentes aromas dependiendo de su estructura molecular. A continuación, la información se envía a otras células localizadas en el bulbo olfatorio (células mitrales),

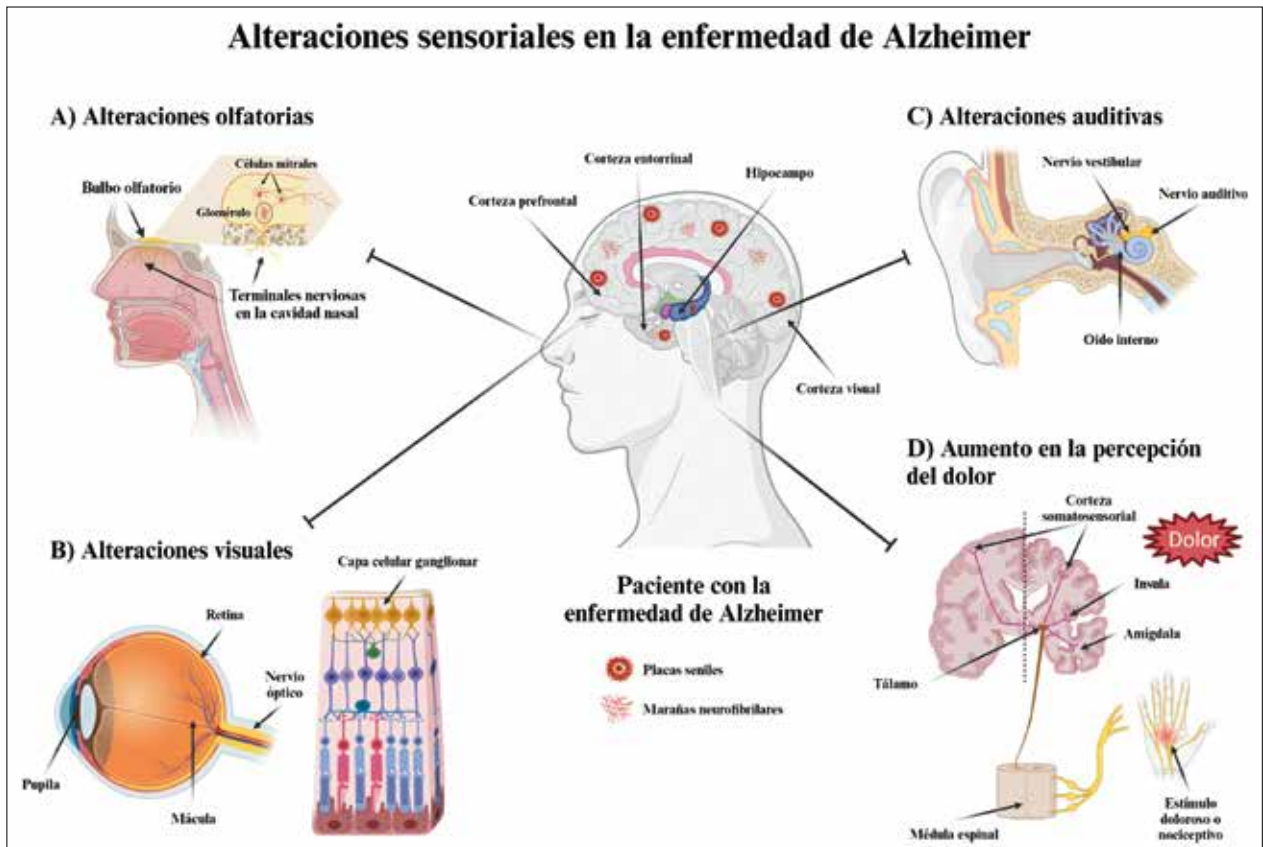


Figura 3. Representación general de las alteraciones sensoriales en la EA. Diversas alteraciones en estructuras cerebrales y las neuronas que las componen, así como cambios en su función biológica asociados a la presencia de A β y Tau son características de las diversas etapas del desarrollo de la EA. (Creada con BioRender.com por D. A. G.)

que la codifican y procesan de forma inicial, para su integración en diversas estructuras cerebrales (corteza entorrinal, perirrinal e hipocampo) que generan las memorias contextuales asociadas a los aromas (véase la Figura 3A). Coincidentemente, el desarrollo de la EA involucra un daño inicial en estas áreas –como lo ha mostrado la escala de Braak que evalúa los agregados de Tau–, por lo que el procesamiento de la información olfatoria puede verse alterado. De hecho, estudios epidemiológicos han documentado que la percepción de los aromas parece estar afectada de forma notoria en la EA, incluso antes del periodo de daño cognitivo leve. Es decir, el grado de alteración en la percepción de los aromas parece estar asociado con el progreso de la EA.

Respecto a los mecanismos involucrados en la generación de estas alteraciones olfatorias, mediante el uso de modelos animales de la EA, se ha descubierto que cantidades muy bajas de la A β (200 pmol) pueden

afectar la función celular en el bulbo olfatorio, dañando la capacidad de los animales de percibir el aroma de su alimento. Por otro lado, la densidad de marañas neurofibrilares en el bulbo olfatorio está altamente relacionada con daños en la corteza entorrinal en pacientes con EA avanzada. Además, el uso de la imagenología por resonancia magnética funcional (fMRI) asociada a pruebas olfatorias muestra una disminución en la activación de áreas cerebrales involucradas en el procesamiento olfatorio, así como cambios en el volumen y densidad en áreas como la corteza olfatoria primaria, la amígdala y la corteza insular. Esto sugiere alteraciones en los procesos locales de codificación inicial de la información, así como en su integración en estructuras corticales de relevancia.

B) Alteraciones en el sistema visual

Otras alteraciones documentadas en la EA son las que ocurren en el sistema visual (véase la Figura 3B). Se

ha observado que en pacientes con EA hay un adelgazamiento en las fibras del nervio de la retina, en la capa celular ganglionar y en el volumen macular, así como alteraciones en la corteza visual, lo cual sugiere que cambios en la morfología celular pueden estar asociados a estas alteraciones. Como consecuencia, la función visual también se ve afectada, de forma que la sensibilidad de contraste de la visión está disminuida. Estos cambios se asocian con la disminución en la respuesta de la pupila, así como a cambios en el volumen macular que pueden deberse a la presencia de procesos inflamatorios y gliosis. De hecho, la supersensibilidad en la dilatación de la pupila causada por la aplicación de un bloqueador colinérgico se ha propuesto como un biomarcador de la EA.

Es interesante que el desarrollo de glaucoma constituye una característica importante de la EA. Además, mediante estudios con PET se ha observado que la presencia de estas alteraciones está asociada con el aumento de placas y oligómeros de las proteínas A β y Tau. Por otro lado, utilizando un modelo animal transgénico de EA, se encontró que los daños en la retina anteceden a la alteración neuronal en otras áreas cerebrales. Sin embargo, aún es un tema en discusión si la EA aparece primero en el sistema visual.

C) Alteraciones en el sistema auditivo

Hay evidencias de que la pérdida auditiva podría estar asociada con el desarrollo de daño cognitivo leve y demencia. Se ha observado que la reducción en la función cognitiva asociada a una pérdida en la capacidad auditiva de 25 dB fue equivalente a una pérdida de casi siete años con relación al proceso de envejecimiento normal. Además, un estudio que dio seguimiento a pacientes por 10 años mostró que las personas que reportaban tener dificultades auditivas tuvieron mayor probabilidad de desarrollar demencia. De forma interesante, en estos pacientes el uso de dispositivos para mejorar la audición parecía tener un efecto benéfico.

En cuanto a los cambios en la morfología cerebral y la actividad neuronal asociados con trastornos auditivos y demencia, se sabe que –en condiciones normales en el cerebro– si se potencia un ritmo os-

tilatorio lento mediante la aplicación de estímulos auditivos, se obtiene una mejora en la consolidación de la memoria declarativa. Por lo tanto, si en la EA hay alteraciones en los mecanismos neuronales que generan estos patrones cerebrales, podría haber daños que vinculan la generación de demencia con la pérdida en la audición. Además, en modelos animales de la EA se observó que la pérdida auditiva inducida por la exposición a ruidos de gran intensidad hace más severo el deterioro cognitivo. Con todo, aún no es claro que la pérdida auditiva sea un marcador de la enfermedad.

D) Alteraciones en la percepción del dolor

Pese a que el aumento en la percepción del dolor es característica del envejecimiento, en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas como la EA parece haber un incremento (de cerca del 45%) en la prevalencia del dolor crónico (véase la Figura 3D). Esto se correlaciona con el deterioro cognitivo, de modo que cuanto más severa es la demencia puede haber una mayor intensidad del dolor, pero se piensa



que la percepción del dolor puede estar subestimada en la EA debido a la dificultad de los pacientes para comunicarla.

Se sabe que diversas alteraciones en la integración de la información sensorial en el sistema nervioso central son la base del desarrollo de dolor crónico, lo cual está asociado a mecanismos de hipersensibilidad relacionados con la disfunción cognitiva y emocional. Algunos de estos mecanismos involucran daños en diversas estructuras del cerebro (corteza prefrontal, la ínsula, el tálamo, la corteza anterior del cíngulo, etc.) que son relevantes en los procesos que median los dos componentes importantes en la percepción del dolor: la respuesta fisiológica y la respuesta afectiva al dolor (aquella identificación del dolor que no involucra simplemente la percepción dolorosa, sino también la parte fundamental de la experiencia, las emociones y la conducta ante el dolor). Estos mecanismos incluyen cambios en el volumen de la materia gris cerebral,

así como alteraciones en el sistema noradrenérgico (daños al *locus coeruleus*, en donde se sintetiza la noradrenalina), y su involucramiento en el desarrollo de neuroinflamación. De hecho, se considera que la presencia de dolor crónico puede acelerar el proceso de la EA. Sin embargo, muy pocos estudios se han enfocado en explorar una interrelación entre la EA y el dolor crónico.

Conclusión

Algunas alteraciones en diversos sistemas sensoriales pueden constituir biomarcadores del desarrollo de la EA, como es el caso de alteraciones en el sistema olfatorio, lo cual tiene un gran potencial como predictor del desarrollo temprano de la EA. Por ello, el desarrollo de pruebas clínicas para la identificación de aromas y la capacidad de recordar un olor han sido de gran relevancia para diferenciar un paciente normal de aquellos con deterioro cognitivo



leve y con EA. La aplicación de estas pruebas junto con la identificación de biomarcadores que operen de forma no invasiva permitirán una detección temprana de la EA. Finalmente, es indispensable una mejor comprensión de mecanismos involucrados en la percepción sensorial que pudieran sugerir cambios tempranos en la EA y el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos, como los enfocados al sistema noradrenérgico y la neuroinflamación, ya que el uso reciente de terapias inmunológicas en etapas iniciales del proceso fisiopatológico, si bien ha contribuido a un retraso significativo en el desarrollo de la EA, tiene costos y efectos secundarios que limitan su aplicación.

Dr. David Alcántara González

Center for Dementia Research, Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, Nueva York.
david.alcantarag@nki.rfmh.org

Dra. Argelia Rosillo de la Torre

División de Ciencias e Ingenierías en la Universidad de Guanajuato, Campus León, México.
rosillo.a@ugto.mx

Lecturas recomendadas

- Sosa Ortiz, A. L. y G. I. Acosta Castillo (2017), "Situación epidemiológica actual", en L. M. Gutiérrez Robledo *et. al.* (comps.), *La enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud*, México, Conacyt/Intersistemas, pp. 19-33.
- Biessels, G. J. y D. Despa (2018), "Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications", *Nature Review of Endocrinology*, 14:591-604.
- Murphy, C. (2019), "Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease", *Nature Review of Neurology*, 15:11-24.
- Paciello, F. y cols. (2021), "Auditory sensory deprivation induced by noise exposure exacerbates cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease", *Elife*, 10:e70908.
- Criscuolo, Ch. y cols. (2018), "The retina as a window to early dysfunctions of Alzheimer's disease following studies with a 5xFAD mouse model", *Neurobiology of Aging*, 67:181-188.
- Cao, S. y cols. (2019), "The link between chronic pain and Alzheimer's disease", *Journal of Neuroinflammation*, 16:204.

Agnosias: percepción desprovista de significado

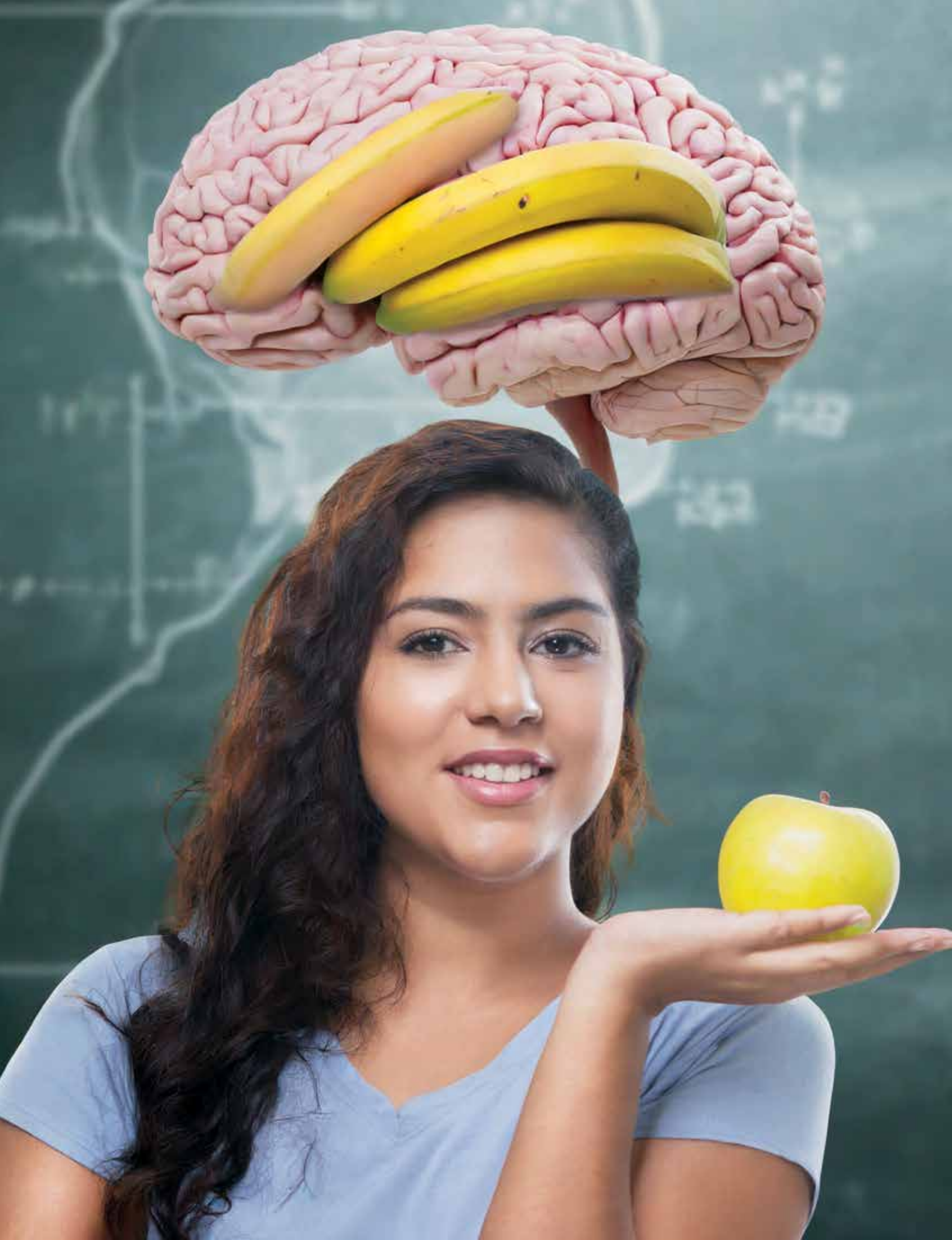
La percepción sensorial es el proceso mediante el cual recibimos, reconocemos e interpretamos los estímulos del entorno. Las agnosias son trastornos neurológicos que obstaculizan la capacidad de reconocer estímulos específicos, a pesar de la correcta función de los sentidos. Esto subraya la complejidad perceptiva, mostrando que reconocer va más allá de simplemente detectar.

Introducción

La percepción sensorial es el proceso sofisticado mediante el cual nuestros cerebros interpretan y le dan sentido al mundo que nos rodea, es una de las áreas más estudiadas y fascinantes de las neurociencias. A través de una intrincada red de neuronas, vías nerviosas y circuitos cerebrales, somos capaces de ver, oír, sentir, oler y saborear nuestro entorno, transformando estímulos físicos en señales nerviosas y eventualmente en experiencias conscientes. Los sistemas sensoriales –que incluyen la visión, audición, tacto, gusto y olfato– operan bajo principios anatómicos y fisiológicos complejos. A nivel básico, estos sistemas se componen de receptores especializados que detectan estímulos específicos del ambiente o del mismo cuerpo, transformándolos en señales eléctricas que son enviadas y procesadas en el sistema nervioso central. Sin embargo, este aparente acto “mágico” de percepción puede verse interrumpido o distorsionado por diversas patologías, dando lugar en ocasiones a lo que se conoce como *agnosias*. Las agnosias son trastornos de la percepción sensorial que no se deben a daños o enfermedades en los órganos sensoriales, sino a alteraciones en las áreas cerebrales responsables de procesar, reconocer e interpretar la información sensorial. En este artículo nos adentraremos en el proceso de la sensorpercepción y cómo la fisiología normal de esta función puede alterarse y generar una percepción desprovista de significado.

■ Sensorpercepción, el puente entre el mundo externo y la experiencia interna

■ La sensorpercepción es el proceso mediante el cual los organismos detectan y responden a estímulos del ambiente, permitiéndoles experimentar sensaciones



y percibir la realidad que los rodea. Es, en esencia, el puente entre el mundo externo y la experiencia interna. A continuación, mencionamos los mecanismos generales de la sensopercepción:

- a. *Transducción sensorial*: Es la conversión de un estímulo externo (por ejemplo, una onda de luz o una vibración sonora) en una señal eléctrica. Este proceso ocurre en los receptores sensoriales, células, o partes de éstas, especializadas en detectar ciertos tipos de estímulos.
- b. *Conducción*: Una vez que el estímulo ha sido convertido en una señal eléctrica, ésta se transmite por fibras nerviosas sensoriales hacia el sistema nervioso central. Dichas fibras llevan la señal desde el punto de detección hasta áreas específicas del cerebro para su procesamiento.
- c. *Procesamiento central*: Cuando las señales eléctricas llegan al cerebro, se procesan en áreas especializadas para cada tipo de sensación (por ejemplo, la corteza visual para la visión, o la corteza auditiva para la audición). Aquí la información se integra, compara y analiza en relación con memorias y experiencias previas.
- d. *Percepción y respuesta*: Es el resultado final, donde el cerebro interpreta la información sensorial, dándole significado y permitiendo al individuo tomar conciencia de lo que está sucediendo en su entorno. A menudo la percepción lleva a una respuesta, ya sea a nivel motor (como el movimiento de la mano hacia un objeto), o a nivel cognitivo (como el reconocimiento de una cara familiar).

■ Agnosias, percibir sin reconocer

■ Las agnosias se refieren a la incapacidad para reconocer estímulos previamente conocidos, a pesar de que la función sensorial está intacta. Las agnosias no son consecuencia de deficiencias en la memoria, en la inteligencia, o en los sentidos, sino que se deben a alteraciones en las áreas cerebrales específicas encargadas de procesar y dar significado a la información sensorial. En definitiva, las agnosias tienen una naturaleza disruptiva para quien las padece. Estas

alteraciones pueden ser causadas por traumatismos, accidentes cerebrovasculares, tumores, enfermedades neurodegenerativas u otras condiciones patológicas.

Las agnosias ofrecen una ventana al intrincado mundo de la sensopercepción y cómo el cerebro da significado a la inmensidad de información que recibe, y una vía única para entender las complejidades del cerebro humano. Hay tantas agnosias como sentidos poseemos. En los siguientes apartados examinaremos algunas de las agnosias más importantes.

■ Agnosias visuales

■ La agnosia visual es un intrigante trastorno neuropsicológico que se manifiesta como la incapacidad para reconocer objetos visuales, a pesar de que la visión en sí misma –es decir, la capacidad de ver– no esté comprometida. La naturaleza específica de esta desconexión entre la visión y el reconocimiento ha llevado a los investigadores a diferenciar dos formas principales de agnosia visual: la agnosia aperceptiva y la asociativa.



La *agnosia visual aperceptiva* se caracteriza por una alteración en la percepción visual básica de los objetos. Los individuos afectados tienen dificultades para formar una representación coherente de un objeto visual, lo que significa que no pueden reconocer su forma o estructura global. Estas personas suelen presentar dificultades para copiar dibujos, distinguir figuras de fondo o detectar formas en imágenes complejas. Aunque pueden ver las partes individuales de un objeto, tienen problemas para integrar estas partes en un todo unificado.

Por otro lado, la *agnosia visual asociativa* implica una desconexión entre la percepción visual y el significado del objeto. Las personas con agnosia asociativa pueden ver y, en muchos casos, copiar un objeto sin problemas, lo que sugiere una percepción visual intacta. Sin embargo, no pueden identificar el objeto o describir su función o significado. Es como si el enlace entre la imagen visual y la información previamente almacenada sobre ese objeto estuviera roto.

Es posible diferenciar ambos tipos de agnosias por distintos datos clínicos. Mientras que en la agnosia aperceptiva el problema radica en la formación de una representación perceptual coherente del objeto, en la agnosia asociativa el problema reside en el acceso a la memoria semántica o al significado del objeto.

Finalmente, cabe destacar que, aunque ambas formas de agnosia visual pueden surgir debido a lesiones cerebrales en los lóbulos occipital y temporal, la agnosia aperceptiva se ha relacionado frecuentemente con lesiones en las áreas occipitales, mientras que la asociativa está vinculada con lesiones en las regiones temporales.

El espectro de las agnosias visuales es vasto y diverso, con trastornos que afectan desde el reconocimiento de objetos generales hasta habilidades específicas, como discernir colores o identificar caras. Aunque todas las agnosias se caracterizan por una desconexión entre la percepción y el reconocimiento, las manifestaciones y las regiones cerebrales involucradas pueden variar considerablemente. A continuación, nos sumergiremos en algunas agnosias visuales particularmente fascinantes.

En primer lugar, encontramos la *agnosia visual espacial*, la cual afecta la capacidad de una persona para entender la relación espacial entre objetos. Por ejemplo, los afectados podrían tener dificultades para navegar por un lugar conocido o para comprender diagramas y mapas. Por otra parte, la *agnosia para las letras* –también llamada alexia sin agrafia– es una agnosia específica donde el paciente pierde la capacidad de leer, aunque todavía puede escribir y reconocer palabras habladas. Una agnosia visual rara es la *agnosia a los colores*, en ella los individuos pierden la capacidad de reconocer y nombrar colores, a pesar de tener una visión cromática intacta; es decir, pueden ver los colores, pero no pueden identificarlos o describirlos. La agnosia a los colores suele ser el resultado de lesiones en las áreas cerebrales asociadas con el procesamiento del color, particularmente en la corteza occipital.

Una condición particularmente enigmática es la *acinetopsia* o ceguera al movimiento. En esta enfermedad la persona pierde la capacidad de percibir el movimiento. Un individuo con acinetopsia ve el mundo como una serie de imágenes estáticas, como si estuviera viendo una secuencia de fotografías en lugar de una película fluida. A menudo esta condición está asociada con daños en la corteza visual posterior en el lóbulo occipital, específicamente en la región del área MT/V5, que está especializada en el procesamiento del movimiento.

Finalmente, encontramos una de las agnosias más conocidas, la ceguera facial o *prosopagnosia*. Este término se refiere a la incapacidad para reconocer rostros familiares. Las personas con prosopagnosia pueden ver caras y describir sus características, como la ubicación de los ojos o la forma de la nariz, pero no pueden identificar a quién pertenece esa cara, incluso si se trata de un ser querido o de ellos mismos en un espejo. La prosopagnosia se ha asociado con daños en el giro fusiforme, una región del cerebro en el lóbulo temporal que está involucrada en el procesamiento de las caras. Existe una condición similar denominada agnosia para las expresiones faciales, en este caso el individuo puede reconocer quién es la persona, pero no puede interpretar su expresión facial (por ejemplo, es incapaz de decir si alguien está feliz, triste o enojado).

■ Agnosias auditivas

■ Las agnosias auditivas son trastornos que afectan la percepción o reconocimiento de los sonidos. Aunque comúnmente se asocian con infartos cerebrales o problemas congénitos, es crucial entender que no están vinculadas con problemas de sordera.

Al igual que en las agnosias visuales, existen varios tipos de agnosias auditivas, pero es esencial diferenciar entre la *agnosia auditiva aperceptiva* y la *asociativa*. La primera se manifiesta cuando no se perciben adecuadamente las variaciones en cuanto a timbre, intensidad o frecuencia de los sonidos verbales. Por otro lado, la agnosia auditiva asociativa se identifica por una alteración en la asociación del sonido con aquello que lo produce; es decir, se puede escuchar un pájaro cantar o una sirena de ambulancia sonar, sin comprender qué está produciendo el sonido y su significado.

Ahora bien, vamos a mencionar otras cuatro agnosias: verbal pura, amusia, fonoagnosia y agnosia auditiva afectiva. La *agnosia verbal pura* representa una alteración cognitiva donde la persona, a pesar de poder escuchar las palabras, no las puede com-

prender; sin embargo, las personas con este tipo de agnosia no presentan problema alguno para leer, escribir o hablar. Por otro lado, la *amusia* resulta en que la persona no puede reconocer canciones o melodías que previamente conocía, en algunas ocasiones los individuos reportan que “no entienden la música”. Es una realidad triste, pues tampoco pueden diferenciar la música de otros sonidos o incluso notas musicales específicas. Por su parte, la *fonoagnosia* se refiere a la incapacidad de reconocer voces familiares por una lesión en donde se asocian los sonidos; no obstante, los afectados son capaces de reconocer las palabras, por lo que se podría entender como el equivalente auditivo de la prosopagnosia. Por último, la *agnosia auditiva afectiva* es la incapacidad para detectar la emocionalidad del discurso ajeno. Es decir, aquella persona afectada no tiene la capacidad de interpretar correctamente los aspectos afectivos —entonación, volumen o ritmo— de lo que le dicen, todo discurso les suena como un convertidor de texto a voz.

■ Agnosias somatosensoriales


■ Antes de adentrarnos en las agnosias somatosensoriales, es esencial comprender el sistema somatosensorial. Este sistema transfiere información relacionada con el tacto, la temperatura, la presión, el dolor, y la propiocepción —la habilidad de discernir la posición exacta de cada parte de nuestro cuerpo—. Una alteración en la percepción de esta información conduce a diversos tipos de agnosias somatosensoriales.

Para comprender la variedad de agnosias somatosensoriales, examinemos algunas específicas. La *astereognosia* es un trastorno donde el individuo no puede identificar un objeto sólo con el tacto. Por ejemplo, si colocas unas tijeras en la mano de alguien con astereognosia y cierra los ojos, no reconocerá el objeto. Sin embargo, al observarlo visualmente, identificará las tijeras sin vacilación. En contraste, la *abarognosia* impide discernir el peso de un objeto sostenido en la mano. Alguien con este trastorno no podrá estimar el peso de, digamos, una piedra de un kilo al sostenerla; no tendrá la menor idea de cuánto pesa y qué



tanta diferencia hay entre esa piedra y una esponja de cocina. La *autotopagnosia* se refiere a la dificultad para localizar o reconocer partes del propio cuerpo, lo que en ocasiones conduce incluso a una heminegligencia completa, donde la persona no es consciente de una mitad de su cuerpo, olvidándola en actividades diarias como bañarse o peinarse. Finalmente destaca la *analgognosia*, también conocida como asimbolia al dolor, que es una condición en la que, aunque una persona pueda sentir dolor, no reacciona a él. Esto se debe a la pérdida de comprensión sobre el significado del dolor, y la persona no logra distinguir diferentes tipos de estímulos dolorosos.

Conclusión

 La sensopercepción es una función vital que nos permite conectar, interpretar y responder al mundo que nos rodea. Es el proceso mediante el cual transformamos estímulos externos en experiencias significativas que nos proporcionan una representación rica y detallada de nuestro entorno. Sin embargo, como hemos visto a lo largo de este artículo, cuan-



do ciertas áreas del cerebro se ven afectadas, esta habilidad tan esencial puede desviarse dando lugar a las agnosias. Ya sean visuales, auditivas o de otro tipo, las agnosias nos muestran lo delicada y sofisticada que es la maquinaria cerebral detrás de nuestras percepciones cotidianas. Aunque estos trastornos pueden ser debilitantes para quienes los padecen, también proporcionan una perspectiva valiosa sobre cómo funcionan nuestros sistemas sensoriales y cómo el cerebro construye nuestra experiencia consciente. Al estudiar estas desconexiones entre la percepción y el reconocimiento, no sólo obtenemos una comprensión más profunda de la neurociencia detrás de nuestras interacciones diarias con el mundo, sino que también abrimos la puerta a futuras intervenciones y tratamientos que podrían restaurar o mejorar estas funciones cruciales.

Alfredo de Jesús Manzano García

Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac, Querétaro.
alfredo.manzano@anahuac.mx

Mariana Fraustro Méndez

Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac, Querétaro.
mariana.fraustro75@anahuac.mx

Lecturas recomendadas

- Coslett, H. B. (2011), "Sensory agnosias", en J. A. Gottfried (comps.), *Neurobiology of Sensation and Reward*, Florida, CRC Press/Taylor & Francis, pp. 209-234.
- Coslett, H. B. (2018), "Apraxia, neglect, and agnosia", *Continuum*, 24:768-782. Disponible en: <doi.org/10.1212/CON.0000000000000606>, consultado el 25 de octubre de 2023.
- Unzueta-Arce, J., R. García-García, V. Ladera-Fernández, M. V. Perea-Bartolomé, S. Mora-Simón *et al.* (2014), "Déficits en el procesamiento visual de la forma: una clasificación clínica global", *Neurología*, 29:482-489. Disponible en: <doi.org/10.1016/j.nrl.2012.03.006>, consultado el 25 de octubre de 2023.
- Tierradentro-García, L. O. y C. Talero-Gutiérrez (2020), "Amusia congénita y sus efectos en habilidades no musicales", *Revista de Neurología*, 71:74-80. Disponible en: <doi.org/10.33588/rn.7102.2020066>, consultado el 25 de octubre de 2023.

El mundo de los sentidos y los alucinógenos

Con los sentidos percibimos el mundo y a través de ellos organizamos nuestra realidad. Pero, ¿qué sucede en el cerebro cuando se consumen sustancias que alteran la percepción del entorno? ¿Cómo es que algunas drogas modifican la percepción sensorial? Éstas y otras cuestiones sobre los efectos de los alucinógenos (o *psicodélicos*) clásicos se abordan en este artículo.

Introducción

El mundo sensible, como lo llamaba Platón, es aquel que podemos percibir gracias a los sentidos. Por mucho tiempo los pensadores y estudiosos de la *psyché* o mente humana consideraron al cuerpo y los sentidos como separados de nuestra mente. Sin embargo, la información que obtenemos con nuestros sentidos y es procesada por el cerebro está estrechamente vinculada con los procesos mentales que ordenan la realidad. Los sentidos son el portal por el cual podemos conocer gran parte del mundo que nos rodea. El uso de sustancias provenientes de la naturaleza con diferentes fines —ya sea medicinales, recreativos o ceremoniales— ha estado relacionado con tradiciones ancestrales. Algunas de estas sustancias afectan la comunicación química y eléctrica del cerebro, transformando la organización de la realidad y modificando la información proveniente de los sentidos.

Los alucinógenos clásicos

Los alucinógenos clásicos, también llamados *psicodélicos*, son un grupo particular de drogas que comparten similitudes en cuanto a sus potentes efectos en la percepción de la realidad.

la característica que distingue a los agentes psicodélicos de otras clases de drogas es su capacidad confiable para inducir estados de percepción, pensamiento y sentimiento alterados que no se experimentan de otra manera excepto en sueños o en momentos de exaltación religiosa (Jaffe, cit. en Nichols, 2016).



Los alucinógenos clásicos se extraen de plantas y hongos, o bien pueden ser sintéticos, es decir, diseñados por el ser humano. Estas sustancias –usadas por pueblos indígenas en rituales sociales y ceremoniales– tienen propiedades alucinógenas que derivan de los compuestos químicos que contienen y que pueden ser clasificados por su estructura química en tres clases: *ergolinas*, *triptaminas* y *feniletilaminas*.

El grupo de las ergolinas tiene como principal representante a la dietilamida de ácido lisérgico (LSD).

Las triptaminas están conformadas por sustancias como la psilocibina y la dimetiltriptamina (DMT). Y finalmente, en el grupo de las feniletilaminas encontramos sustancias como la mescalina (véase la Figura 1).

Todas estas moléculas son estructuralmente similares a la serotonina, por lo que su acción en el cuerpo está relacionada con este sistema de neurotransmisión. La serotonina es un neurotransmisor o mensajero químico que se encuentra en el cerebro y

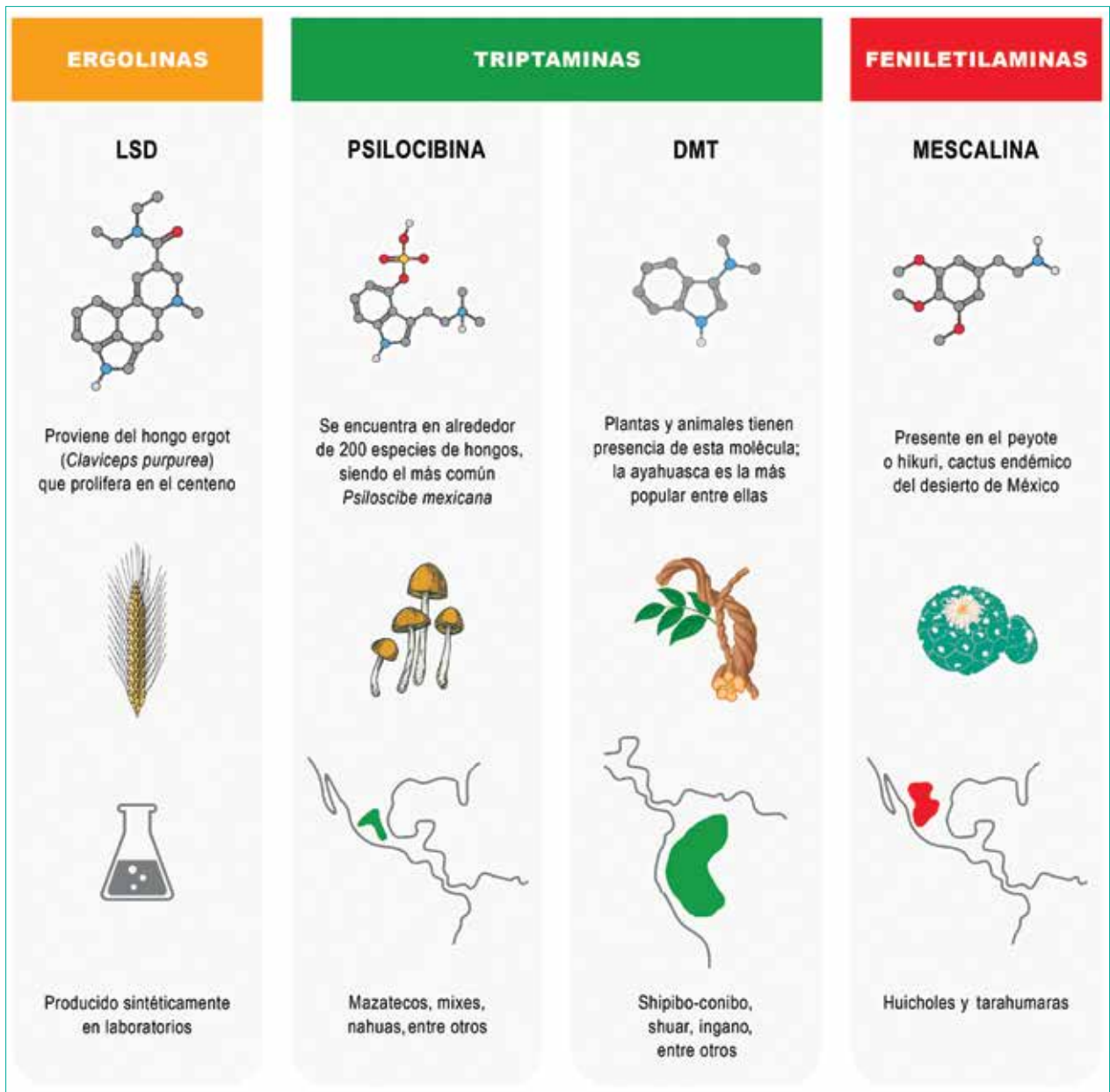


Figura 1. Clasificación y distribución de los principales alucinógenos clásicos.

regula estados de ánimo, conducta social, conducta sexual, ansiedad y ritmos circadianos (por ejemplo, dormir y despertar). La serotonina también se produce en el sistema digestivo y regula la motilidad intestinal. A continuación, se describen brevemente los principales alucinógenos clásicos.

LSD

El más popular de los alucinógenos clásicos es el LSD, sintetizado en 1938 por Albert Hofmann, quien trabajaba en los laboratorios farmacéuticos de la Corporación Sandoz en Suiza. El LSD proviene del ergot, un hongo que prolifera en la hierba del centeno. El consumo oral de LSD de entre 20 y 100 μg (microgramos) tarda en tener efecto entre 30 y 90 minutos, y puede tener su pico máximo entre 3 y 5 horas. Los efectos disminuyen poco a poco y duran hasta 12 horas.

El LSD es 10 000 veces más potente que la mescalina y 100 veces más que la psilocibina. Los efectos que se producen al consumir LSD son cambios en la percepción visual, alteraciones en la percepción del tiempo, cambios en la organización del pensamiento y vasoconstricción. Dentro de sus efectos adversos destacan el insomnio, pánico, paranoia, síntomas psicóticos y la recurrencia de los efectos alucinógenos tiempo después de haber consumido la droga.

Psilocibina

La psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) es una sustancia que se puede encontrar de manera natural en alrededor de 200 especies de hongos, algunos del género *Psilocybe*, así como de otros géneros (por ejemplo, *Gymnopilus*, *Inocybe*, *Panaeolus*, *Pholiotina*, *Pluteus*). En 1958 Albert Hofmann —el mismo que sintetizó el LSD— y sus colaboradores aislaron el principio activo de *Psilocybe mexicana* y lo llamaron psilocibina; se caracteriza por tener una estructura derivada de la triptamina, un compuesto relacionado con la serotonina.

En México, el estudio de los usos y efectos de los hongos alucinógenos fue explorado por el doctor Gastón Guzmán, quien en sus investigaciones etno-



biológicas reportó que los grupos étnicos que usan hongos alucinógenos se encuentran principalmente en la región de Oaxaca, como los mazatecos, chinantecos, mixes, zapotecos y chatinos. También hay evidencia de que se consumen en el centro del país por los nahuas y matlatzincas, en los estados de México, Puebla y Morelos. Aunque mundialmente se consumen por otros grupos étnicos, destaca México por su diversidad de especies de hongos y sus más de diez grupos étnicos vinculados al uso de los hongos.

DMT

La N,N-dimetiltriptamina (DMT) es una sustancia presente en animales y en una gran variedad de plantas. Los géneros de plantas que contienen DMT son





Acacia, *Delosperma*, *Desmodium*, *Mimosa*, *Phalaris*, *Psychotria* y *Virola*. La DMT es el principal compuesto psicoactivo que se encuentra en el té conocido como ayahuasca, hoasca o yagé. La ayahuasca es un brebaje que se obtiene con la mezcla de dos plantas, la enredadera de ayahuasca y la chacruna –que es la

planta que contiene DMT–, típicamente usada durante ceremonias o rituales en pueblos indígenas de América del Sur; los más conocidos pertenecen a la región amazónica.

Los efectos de la ayahuasca comienzan alrededor de los 30 minutos después de la ingesta y su pico máximo se observa después de 1 a 2 horas, disminuyendo gradualmente durante 4 horas aproximadamente. Los efectos más comunes son similares a los de otros psicodélicos: alteraciones sensoriales, alteración de la percepción del tiempo, aumento de la intensidad de las emociones, efectos introspectivos, aumento de la presión arterial, náusea, vómito y diarrea.

Mescalina

El representante más significativo de las feniletilaminas es la mescalina (3,4,5-trimetoxi- β -feniletilamina), que es el principio activo que se encuentra en el peyote o hikuri. El peyote, del género *Lophophora*, es un pequeño cactus endémico de México y actualmente aparece en la lista de especies amenazadas.

Su uso ha estado presente en regiones como San Luis Potosí, Durango, Nayarit y Chihuahua por los pueblos huichol y tarahumara en ceremonias rituales, adivinatorias y curativas. Por ejemplo, los tarahumaras utilizan el peyote para prevenir las enfermedades del alma, desarrollar habilidades personales e iniciarse en el chamanismo. Al ser ingerido, el peyote tiene un sabor amargo que induce náusea y vómito. Sus efectos tardan en aparecer entre 2 y 4 horas, y su pico máximo se alcanza aproximadamente a las 6 horas.

La percepción, el cerebro y los alucinógenos clásicos

Como se mencionó, todos estos alucinógenos clásicos tienen algo en común: su mecanismo dentro del organismo es sobre el sistema de neurotransmisión serotoninérgico. Los efectos de los alucinógenos clásicos en el cerebro pueden considerarse desde múltiples niveles: molecular, celular y de circuitos neuronales.



A nivel molecular, una comparación de las estructuras químicas del LSD y la serotonina condujo a la idea de que la acción del LSD podría estar dada por una interacción con los sistemas de serotonina en el cerebro. Algunos estudios se han enfocado en la capacidad de activar al receptor de serotonina 5-HT_{2A} como principal mecanismo para los efectos alucinógenos clásicos, aunque podría no ser suficiente para explicar todas las diferencias subjetivas entre las diferentes drogas.

A nivel celular y de circuito neuronal, se ha demostrado que los psicodélicos pueden alterar la expresión de genes asociados con la plasticidad neuronal; es decir, los alucinógenos clásicos podrían promover la capacidad del sistema nervioso para modificarse a sí mismo, funcional y estructuralmente, induciendo nuevas conexiones neuronales. Además, la administración de LSD, DMT y las dosis únicas de psilocibina modifican la morfología y aumentan la proliferación de las dendritas. En otras palabras,

cambian la forma e incrementan el número de los compartimentos por donde una neurona recibe la mayor parte de la información proveniente de otras células; esto es, induce plasticidad neuronal. Algunos de estos efectos de los alucinógenos son persistentes más allá de la vida media o de la presencia de la droga en el cuerpo, lo que refleja modificaciones duraderas en el cerebro. La activación del receptor de serotonina 5-HT_{2A} es necesaria para observar los efectos de los alucinógenos; pero, ¿en qué parte de nuestro cerebro sucede esto?

Las regiones cerebrales relacionadas con los efectos de los alucinógenos son las que tienen mayor presencia del receptor 5-HT_{2A} en sus neuronas. Encontramos altos niveles de estos receptores en regiones clave del cerebro que son responsables del procesamiento sensorial y la cognición, como la corteza prefrontal, la corteza visual primaria, la corteza somatosensorial y el área de asociación parietal-temporal-occipital (véase la Figura 2). La corteza

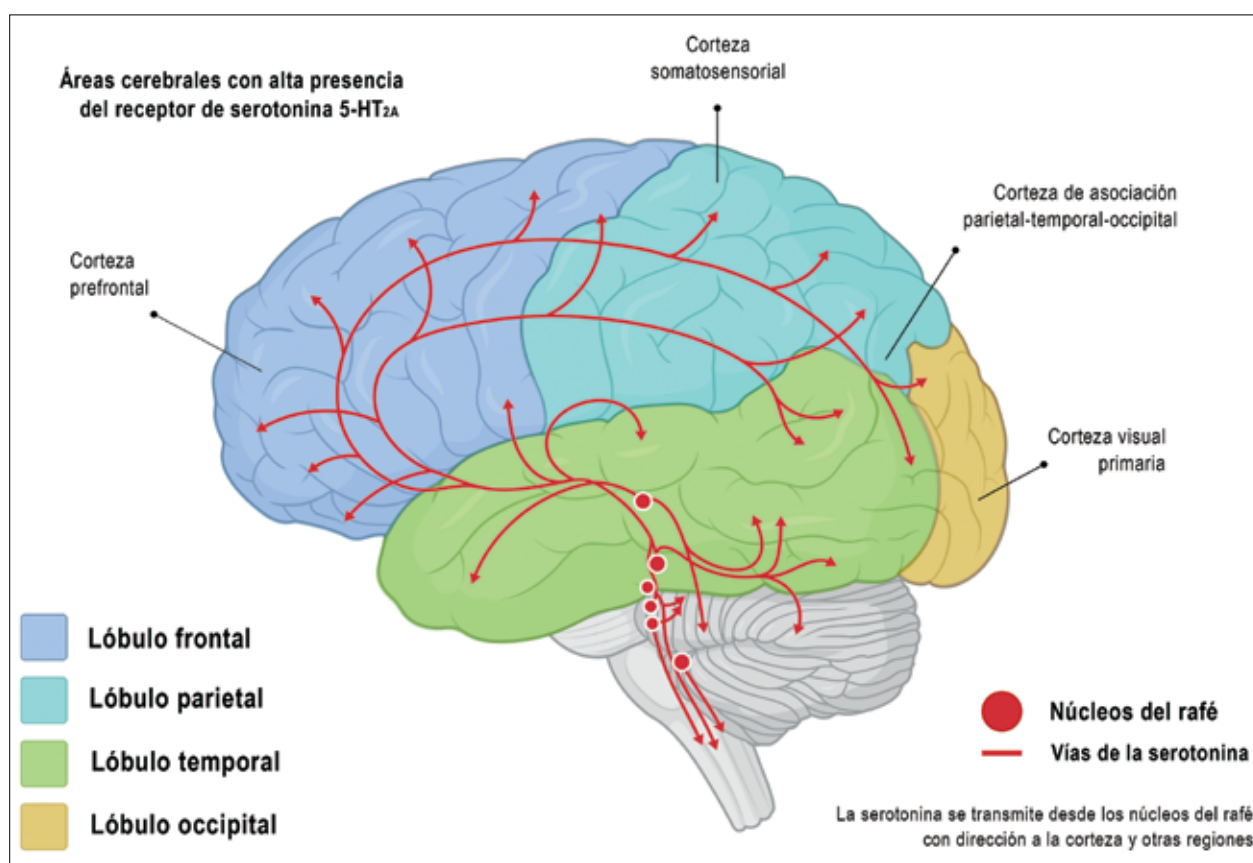


Figura 2. Regiones cerebrales implicadas en los efectos de los alucinógenos clásicos.



prefrontal está vinculada a capacidades cognitivas como la organización, memoria de trabajo, atención, resolución de problemas y toma de decisiones. Por otro lado, el área de asociación parietal-temporal-occipital funciona brindando un alto grado de integración de las señales procedentes de todas las áreas sensitivas, como las que surgen de la corteza somatosensorial, corteza visual y corteza auditiva. De ahí que los efectos sobre la experiencia bajo los efectos de los psicodélicos constituyan un cambio fundamental en la conciencia, las sensaciones y la percepción del tiempo.

Los efectos complejos de los psicodélicos sobre la percepción de la realidad están dados por la diversidad de áreas del cerebro que afectan y que están relacionadas con la integración de estímulos sensoriales.

■ **Más allá de las alteraciones sensoriales: ¿una posible terapia para trastornos del estado de ánimo?**
 ■ El estudio de los alucinógenos y su potencial terapéutico no es nuevo. Inicia en la década de 1950, principalmente con el estudio del LSD como agente

con utilidad clínica. Sin embargo, su uso recreativo desmedido produjo una reacción legal que suscitó el decreto de la Ley de Sustancias Controladas de 1970 en Estados Unidos, ley que redujo la investigación sobre los efectos de los alucinógenos clásicos en la terapéutica.

En la última década han proliferado investigaciones en Estados Unidos y Europa sobre el impacto de las drogas psicodélicas en el tratamiento de la depresión, ansiedad y trastornos por consumo de sustancias. Algunos hallazgos interesantes son los de Griffiths y colaboradores (2006), que demostraron que una sola dosis de psilocibina (25 mg), administrada en un entorno psicoterapéutico, producía cambios positivos y duraderos en el estado de ánimo. Otros grupos de investigación, como el de Nutt y colaboradores, han estudiado las alteraciones profundas y significativas en la función cerebral, así como los efectos antidepresivos de la psilocibina. Estudios en pacientes con cáncer realizados por la Universidad Johns Hopkins mostraron que una sola dosis alta de psilocibina (22 o 30 mg) produjo una mejora mayor a 6 meses en los síntomas de ansiedad y depresión, mejorando la calidad y el sentido de la vida en el 80% de los pacientes (Kelmendi, 2022).

Estos resultados contribuyeron a la ampliación de los estudios del efecto de la psilocibina y de otros psicodélicos en el tratamiento de trastornos como la anorexia nerviosa y el trastorno por estrés postraumático. Aún existen importantes retos en el estudio de los alucinógenos clásicos en la terapéutica psiquiátrica. Por ejemplo, la mejora de los diseños experimentales, comprender integralmente los riesgos que conlleva el uso de estas drogas, dilucidar los mecanismos de acción terapéuticos de los diferentes psicodélicos con investigación preclínica y evaluar el impacto social y cultural del uso de estas sustancias.

■ **Conclusiones**
 ■ El mundo de los sentidos nos brinda información para conocer lo que acontece en nuestro exterior e interior. Aunque para Descartes el mundo sensible era poco confiable y engañoso debido al carácter

subjetivo de la experiencia, es gracias a estas experiencias subjetivas que construimos una realidad, constituimos nuestro yo, nos orientamos, adaptamos y formamos vínculos. Actualmente no existen sustancias más poderosas para modificar la percepción de la realidad que los alucinógenos clásicos, sustancias que han abierto *las puertas de la percepción* proporcionando más información para la comprensión de la neurociencia de la conciencia y de los trastornos afectivos.

Sin embargo, considerar a los psicodélicos como una posible terapéutica, en un país como el nuestro, rico en tradiciones de pueblos indígenas que aún resguardan sus saberes y colmado de territorios donde abunda la variedad de especies de hongos y plantas que contienen estas sustancias, implica avanzar con cautela, analizando detenidamente los resultados, acompañándolos de debates profesionales, valorando y reconociendo los saberes de los grupos étnicos, regulando éticamente el uso y obtención de estas sustancias y, por supuesto, apoyando una investigación interdisciplinaria que incluya a las ciencias y las humanidades.

Montserrat Armenta Reséndiz

Departamento de Neurociencias, Universidad Médica de Carolina del Sur.
neuro.mont@hotmail.com

Lecturas recomendadas

- Guzmán, G. (2011), "El Uso tradicional de los hongos sagrados: pasado y presente", *Etnobiología*, 9:1-21.
- Griffiths, R. R., W. A. Richards, U. McCann y R. Jesse (2006), "Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance", *Psychopharmacology*, 187(3):268-283.
- Kelmendi, B., A. P. Kaye, C. Pittenger y A. C. Kwan (2022), "Psychedelics", *Current Biology*, 32:R63-R67.
- Ly, C., A. Greb y L. Cameron (2018), "Psychedelics promote structural and functional neural plasticity", *Cell Reports*, 23:3170-3182.
- Nichols, D. (2016), "Psychedelics", *Pharmacology Reviews*, 68:264-355.
- NIDA (2023), "Drogas psicodélicas y disociativas", National Institute of Drug Abuse. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/areas-de-investigacion/drogas-psicodelicas-disociativas>, consultado el 15 de agosto de 2023.
- Nutt, D. y R. Carhart-Harris (2021), "The current status of psychedelics in psychiatry", *JAMA Psychiatry*, 78:121-122.



Novedades científicas

De actualidad

Reconocimiento

Noticias de la AMC



La sal del suelo


La acumulación de sales en los suelos puede alterar sus propiedades y deteriorar los servicios que brindan, como la producción de alimentos o el almacenamiento del agua. Estos efectos se han acelerado por la intervención humana y por la crisis climática global, con consecuencias sociales como el abandono de tierras, el empobrecimiento o la migración de los pobladores.

El suelo: motor de los ecosistemas y del bienestar humano

Al ser la salinidad una de las más graves amenazas para las actividades agrícolas y el ambiente en zonas áridas, el conocimiento y manejo de este tipo de degradación es primordial para mantener la productividad del suelo y evitar el colapso de los ecosistemas.

El suelo es un recurso no renovable de cuyas funciones depende la autorregulación, la productividad de los ecosistemas y la calidad de vida del ser humano. Entre los servicios que el suelo brinda se encuentra el soporte de las plantas, a las cuales también provee de agua y nutrimentos para la producción de biomasa agrícola o forestal. El almacenamiento, filtrado, amortiguamiento y transformación de sustancias es otra función del suelo, por lo que resulta fundamental en la regulación del ciclo hidrológico, el almacenamiento de carbono (importante en el contexto del cambio climático global), la atenuación de contaminantes, el ciclaje de nutrimentos y el intercambio gaseoso con la atmósfera. Asimismo, es el hábitat de millones de organismos y la base física para el desarrollo habitacional, industrial y productivo (Brady y Weil, 2002).

¿Sal en el suelo?

 De forma natural todos los suelos presentan una cierta cantidad de sales; sin embargo, existen distintos factores que llevan a su acumulación, es decir, a la salinización del suelo. En la mayoría de los casos se originan en los minerales atrapados en las rocas que se desgastan y liberan las sales a lo largo de cientos de años. Estas sales son principalmente cloruros y sulfatos de calcio, magnesio, potasio y

sodio que pueden ser transportados de regiones de mayor a menor altitud (por ejemplo, de montañas a valles), o de zonas con mayor humedad hacia regiones más secas (por ejemplo, del manto freático a la superficie del suelo; véase la Figura 1), donde el agua eventualmente se evapora, pero las sales permanecen y se acumulan con el paso del tiempo. En zonas de litoral, la brisa marina puede transportar sales que incrementan gradualmente la salinidad de los suelos circundantes. En resumen, los suelos salinos se presentan naturalmente y, en mayor proporción, en regiones áridas y semiáridas, en cuencas cerradas y en regiones costeras (Bresler y cols., 1982; Brady y Weil, 2002).

Los suelos naturalmente salinos albergan valiosos ecosistemas con gran variedad de plantas que se

adaptan a las condiciones de salinidad (por ejemplo, los manglares en los humedales costeros); sin embargo, el aumento de las sales puede presentarse rápidamente en respuesta a las actividades humanas, evitando el desarrollo de cualquier tipo de planta. Durante las últimas décadas, la expansión de la agricultura y, sobre todo, de las zonas bajo irrigación han provocado la salinización del suelo. La causa principal es la aplicación de riego con agua rica en sales y el uso de agroquímicos, como fertilizantes o plaguicidas, de forma excesiva. Fuera del sector agrícola y en ambientes fríos, la aplicación de sal y otros químicos como agentes descongelantes en carreteras y calles es una práctica que contribuye a la salinización del suelo y del agua (Bresler y cols., 1982; Vargas y cols., 2018).

El cambio climático también influye en la salinización del suelo. Por ejemplo, el aumento del nivel del mar no sólo puede llevar a la pérdida de tierra, sino también a la intrusión de agua salina en las aguas subterráneas y a una posible salinización del suelo. Se prevé también que, dadas las predicciones de un aumento del número y fuerza de los tsunamis, puede haber una mayor invasión del agua de mar en áreas antes no afectadas, lo cual también podría propiciar la salinización. Además, el incremento de las temperaturas y la reducción de las precipitaciones pueden favorecer el ascenso capilar de agua subterránea salina hacia la superficie del suelo. Finalmente, el hielo del **permafrost** contiene una cantidad significativa de sal, por lo que su deshielo progresivo, como consecuencia del calentamiento global, también aumentará la salinidad de los suelos (Vargas y cols., 2018).

■ **¿Qué tan grave es el problema?**

■ Los suelos afectados por sales se encuentran distribuidos en todo el mundo, aunque la distribución y daño varía entre una región y otra. La extensión global se calcula en unos 1 128 millones de hectáreas. Medio Oriente y Australia son las regiones con mayores problemas (Wicke y cols., 2011). Sin embargo, México no es la excepción y ejemplo de ello es la superficie nacional afectada, la que asciende a

Permafrost
Capa de suelo y rocas con cientos o miles de años de congelamiento, cuyo grosor puede ir de unos pocos hasta cientos de metros.



Figura 1. Ascenso capilar de agua desde un manto freático de poca profundidad (< 2 m). Se observa el proceso de salinización en la superficie del suelo después de que el agua se ha evaporado.

más de un millón de hectáreas. De éstas, gran parte se presenta en zonas agrícolas, de las cuales cerca de un 10% de las áreas bajo irrigación están afectadas (Semarnat, 2018), y el peligro de la incorporación de más tierras afectadas por sales es inminente en todo el mundo.

Hassani y cols. (2021) mencionan que, de acuerdo con predicciones a largo plazo (años 2031 a 2100), las zonas áridas de América del Sur, el sur de Australia, México, el suroeste de los Estados Unidos y Sudáfrica corren el mayor riesgo de aumento de la salinidad del suelo en comparación con el periodo de referencia (1961-1990). También prevén que –en respuesta al cambio climático proyectado para 2100– la salinización aumente en las zonas áridas de España, Marruecos, el norte de Argelia, el sur y oeste del Sahara, el centro de la India, el sureste de Mongolia y el norte de China. Hassani y cols. (2021) también indican que el grado de salinidad del suelo permanecerá constante o disminuirá en relación con el periodo de referencia en las zonas áridas ubicadas en el noroeste de los Estados Unidos, el África Oriental, Europa del Este, Turkmenistán y el oeste de Kazajistán.

■ ¿Cuáles son las consecuencias?

■ La presencia de sales en el suelo puede limitar el desarrollo vegetal por la presencia de iones tóxicos como el sodio o el cloruro, por lo que los sitios se pueden volver improductivos cuando la concentración salina aumenta. En el caso de que exista una alta presencia de sodio, las partículas del suelo tienden a dispersarse y taponear los poros del suelo. Lo anterior provoca compactación y reduce la aireación y la infiltración del agua, por lo que, en caso de establecerse, el crecimiento de plantas será muy deficiente. Los suelos afectados por sales también presentan un pH que limita la disponibilidad de nutrientes esenciales, como hierro, zinc o manganeso. Esto agrava las condiciones para el establecimiento y desarrollo de la vegetación y repercute en los microorganismos del suelo, lo cual afecta negativamente la biodiversidad en suelos afectados por sales (Bresler y cols., 1982; Brady y Weil, 2002).



La disminución de la infiltración del agua y una escasa cobertura vegetal que proteja al suelo pueden ocasionar un aumento de la erosión. Dicha erosión tiene consecuencias como la dispersión de las sales hacia otros suelos o la disminución de la calidad del aire por aumento del polvo en la atmósfera. Ejemplo de esto es la cantidad de polvo proveniente del ex Lago de Texcoco, que afecta al nororiente de la Ciudad de México en época seca. La erosión y la escasa cobertura también disminuyen la captura de carbono de estos suelos. Además del deterioro ambiental, las sales pueden dañar materiales como el concreto, comprometiendo la vida útil de infraestructuras como edificios, carreteras o puentes, los cuales requieren de mayores inversiones para su mantenimiento.

También existen otros aspectos que requieren atención inmediata, como el empobrecimiento de poblados enteros cuyas parcelas presentan salinización, o casos extremos como las migraciones masivas, un impacto poco estudiado en relación con la salinización del suelo, pero con grandes repercusiones a nivel internacional cuando se empalman otros detonantes de degradación ambiental que fomentan el desplazamiento de personas (Brady y Weil, 2002; Semarnat, 2018; Vargas y cols., 2018).

Como se mencionó, los problemas de salinización son particularmente graves en climas áridos por la baja precipitación. Esta condición puede fa-

vorecer procesos de desertificación irreversibles con consecuencias como la pérdida total del suelo, escasez de agua, hambrunas prolongadas o extinción de especies. Si consideramos que las superficies áridas ocupan cerca del 41% de la superficie del planeta, que éstas albergan a un tercio de la población mundial y que las predicciones climáticas indican que la aridez aumentará en los próximos años, la magnitud de los problemas por la salinización de los suelos será peor de lo que se piensa, afectando incluso zonas de clima templado y suelos aún fértiles y productivos, lo cual comprometería significativamente la seguridad alimentaria de millones de personas (White y Nackoney, 2003).

■ **¿Qué hacer?**

■ Los métodos de manejo y recuperación de suelos afectados por sales son muy variados. En general, estas técnicas pueden ser efectivas cuando la salinidad es baja o la extensión de los suelos a recuperar es pequeña (por ejemplo, pocas hectáreas). Se debe considerar también que en la mayoría de los casos se requiere la combinación de dos o más tratamientos, los cuales pueden elevar el costo o aumentar los periodos de su aplicación a varias décadas. Asimismo, la efectividad de la recuperación está comprometida si la causa de la salinidad no puede ser controlada (por ejemplo, ascenso del agua subterránea, brisa marina o deshielo del permafrost) ya que, de lo contrario, el suelo podría volver a salinizarse en poco tiempo (Bresler y cols., 1982; Vargas y cols., 2018).

Entre los métodos más usuales están las actividades de labranza, como el arado de capas endurecidas. También se puede hacer un lavado de los suelos mediante la aplicación de agua para diluir las sales solubles; sin embargo, se requieren grandes volúmenes de agua baja en sales, lo cual es poco viable, sobre todo en regiones áridas donde ésta escasea. Además, se necesita la instalación de un drenaje que dé salida a las aguas salinas y la gestión de éstas para evitar que sean vertidas en lugares inadecuados (Bresler y cols., 1982; Brady y Weil, 2002).

Existen otros métodos que consisten en agregar sustancias como el yeso para reemplazar el sodio por



calcio o magnesio, pero también se requiere el uso de altos volúmenes de agua. Otra técnica es la electroremediación, que utiliza electrodos para aplicar una corriente eléctrica y de esta forma movilizar las sales hacia un sitio en particular. Sin embargo, el hecho de que involucra varios aspectos fisicoquímicos, así como propiedades del suelo, aumenta la complejidad de la técnica y los costos (Vargas y cols., 2018).

Entre los métodos más accesibles y amigables con el ambiente se encuentra la introducción de plantas tolerantes a la sal. Estas especies, mediante el crecimiento de sus raíces, pueden incrementar la infiltración del agua y la aireación del suelo, además aportan materia orgánica a través de sus residuos. Sin embargo, no todas las plantas pueden crecer en sitios con alta salinidad y se corre el riesgo de una invasión de especies traídas de otras zonas (especies exóticas o modificadas genéticamente), por lo que las opciones vegetales se reducen dependiendo de la afectación del suelo. Finalmente, una de las opciones más viables es la adición de abonos orgánicos (por ejemplo, compostas o materiales carbonizados)

que pueden ser aplicados solos o con otras técnicas, como la introducción de vegetación. Esto puede mejorar la porosidad, la actividad biológica y la disponibilidad del agua y de nutrientes en el suelo. No obstante, en algunos casos la alta concentración de sales y la fácil degradabilidad de los abonos pueden producir efectos secundarios como la emisión de gases de efecto invernadero (Bresler y cols., 1982; Brady y Weil, 2002), por lo que las opciones a emplear, incluso las que podríamos considerar menos dañinas como el uso de abonos, tienen ciertos riesgos que deben ser considerados.

Finalmente, el conocimiento de la distribución y la probabilidad de (re)aparición de suelos afectados por sales es crucial para comprender la degradación de la tierra y para la implementación de estrategias de recuperación efectivas frente a futuras incertidumbres climáticas. Por ello, los próximos años serán cruciales para el desarrollo de métodos de análisis espaciotemporal a gran escala, cuyos resultados tendrán implicaciones en la evaluación de tierras, la simulación del crecimiento de cultivos y la gestión sostenible del suelo y del agua.

Conclusiones

La salinización del suelo, como muchos otros problemas ambientales, no conoce fronteras y aunque la mayor parte de las tierras afectadas se concentra en zonas áridas y semiáridas, el problema de la salinización puede escalar y sus consecuencias actuales y futuras sentirse en todas las naciones. Por ejemplo, la demanda de suelos fértiles se intensificará año con año y la salinidad del suelo –además de otros problemas como la insuficiencia de agua– será uno de los principales retos para mantener la producción agropecuaria y forestal de una población mundial cada vez con más demandas y en crecimiento.

Algunos de los procesos involucrados en la salinización se han estudiado a fondo, como los relacionados con el riego o el uso de agroquímicos. Hay otros, sin embargo –como el efecto del cambio climático–, que son inciertos y la magnitud de su im-

pacto aún se desconoce. Si no se toman acciones para controlar y prevenir la salinización del suelo, el riesgo de la pérdida de ecosistemas, la escasez de alimentos o el potencial de migraciones masivas se incrementará exponencialmente.

Elizabeth Chávez-García

Facultad de Filosofía y Letras, Universidad Nacional Autónoma de México.

elizabethchavezg@filos.unam.mx

Referencias específicas

- Brady, N. C. y R. R. Weil (2002), *The nature and properties of soils*, EUA, Prentice Hall.
- Bresler, E., E. L. McNeal y D. L. Carter (1982), *Saline and sodic soils. Principles-dynamics-modeling*, Berlín, Springer-Verlag.
- Hassani, A., A. Azapagic y N. Shokri (2021), “Global predictions of primary soil salinization under changing climate in the 21st century”, *Nature Communications*, 12:6663, Disponible en: <doi.org/10.1038/s41467-021-26907-3>, consultado el 10 de enero de 2021.
- Vargas, R., E. I. Pankova, S. A. Balyuk, P. V. Krasilnikov y G. M. Khasankhanova (2018), *Handbook for saline soil management*, Roma, Food and Agriculture Organization of the United Nations y Lomonosov Moscow State University. Disponible en: <https://www.fao.org/documents/card/es/c/17318EN/>, consultado el 8 de febrero de 2021.
- Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (2018), *Informe de la situación del medio ambiente en México. Compendio de estadísticas ambientales, indicadores clave, de desempeño ambiental y de crecimiento verde*, México, Semarnat. Disponible en: <https://apps1.semarnat.gob.mx:8443/dgeia/informe18/index.html>, consultado el 22 de enero de 2021.
- White, R. P. y J. Nackoney (2003), *Drylands, people, and ecosystem goods and services: A web-based geospatial analysis*, Washington, D. C., World Resources Institute. Disponible en: <https://www.wri.org/drylands-people-and-ecosystem-goods-and-services>, consultado el 24 de enero de 2021.
- Wicke, B. y cols. (2011), “The global technical and economic potential of bioenergy from salt-affected soils”, *Energy & Environmental Science*, 4:2669-2681.

Mónica Quiterio Sánchez, Norberto Pedroza Cervantes y Heriberto Prado García

Inmunoterapia para combatir el cáncer¹

El cáncer es uno de los padecimientos que provocan más muertes al año en el mundo. El sistema inmune es muy importante para controlar o eliminar estas enfermedades de nuestro cuerpo. Con el tiempo, se han ido perfeccionando diferentes métodos para combatir el cáncer por medio de este sistema; esto se conoce como inmunoterapia y a la fecha se considera que es uno de los tratamientos más prometedores.

Respuesta inmune y cáncer

Una de las causas más comunes de muerte en la actualidad es el cáncer, un conjunto de enfermedades originadas por mutaciones genéticas, algunas de ellas hereditarias y otras provocadas por agentes físicos (por ejemplo, radiación ultravioleta), químicos (como los pesticidas) o biológicos (entre ellos, el virus del papiloma humano). Estos factores pueden alterar el ADN celular y ocasionar una proliferación descontrolada de células que, a su vez, produce cambios en la morfología y fisiología de las células afectadas hasta otorgarles “inmortalidad”. En ocasiones, la proliferación celular queda contenida al formarse un tumor benigno y no se disemina a otros tejidos. Pero cuando las células tumorales tienen el potencial de extenderse a otros tejidos e invaden diferentes órganos (metástasis), entonces se habla de un tumor maligno.

El sistema inmune es nuestra principal defensa ante este tipo de cambios, ya que puede detectar a las células malignas y eliminarlas; sin embargo, las células cancerosas han desarrollado diferentes mecanismos para evitar esto. La teoría de la inmunoección es la más aceptada y explica cómo es la interacción entre la respuesta inmune y el tumor: cuando las células normales sufren algún daño o mutación irreparable, son eliminadas por el sistema inmunológico, lo que se conoce como fase de eliminación; sin embargo, algunas células tumorales evitan ser destruidas, y entonces comienza una fase de equilibrio. Por último, se origina una fase de escape,

¹ Una primera versión de este texto se publicó en *El Infocito* (Revista de Divulgación de la Sociedad Mexicana de Inmunología): https://issuu.com/sminmunologia/docs/el_infocito_-_no1_junio_2023_1_4?ff.

en que las células cancerosas resistentes proliferan y escapan a la respuesta inmune antitumoral.

De manera similar, el sistema inmune puede reconocer a los organismos patógenos y eliminarlos por medio de otro tipo de células, conocidas como linfocitos T. No obstante, además de poder interrumpir el mecanismo de eliminación y desregular la actividad inmunitaria, las células tumorales también producen y liberan proteínas que suprimen al sistema inmune y no permiten que actúe de forma correcta. Entre estas proteínas inmunosupresoras podemos mencionar al factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y algunas citocinas (IL-10, IL-6), entre otras. De igual forma, el cáncer puede evadir al sistema inmune mediante el reclutamiento de células supresoras dentro del tumor.

■ **Tratamientos contra el cáncer**

■ Para combatir esta enfermedad se han ideado diferentes terapias que buscan ayudar a reducir el tamaño de los tumores, así como prolongar y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La cirugía es el tratamiento más antiguo contra el cáncer y consiste en extraer quirúrgicamente el tumor localizado. Por lo general, debe ir acompañada de un tratamiento complementario para destruir a las células tumorales que hayan quedado después de la extracción. Sin embargo, la cirugía no es funcional en etapas avanzadas de cáncer, cuando se ha producido metástasis, e incluso en muchas otras ocasiones es rechazada por cuestiones estéticas.

Otro tipo de tratamiento es la quimioterapia, basada en el uso de fármacos citotóxicos, esto es, que ocasionan preferentemente la muerte de las células tumorales. En la actualidad es uno de los tratamientos más utilizados, ya que puede servir en etapas avanzadas y ayudar a aumentar la esperanza de vida de los pacientes. Sin embargo, la quimioterapia se caracteriza por dañar también a las células normales y, por lo tanto, tiene diversos efectos secundarios.

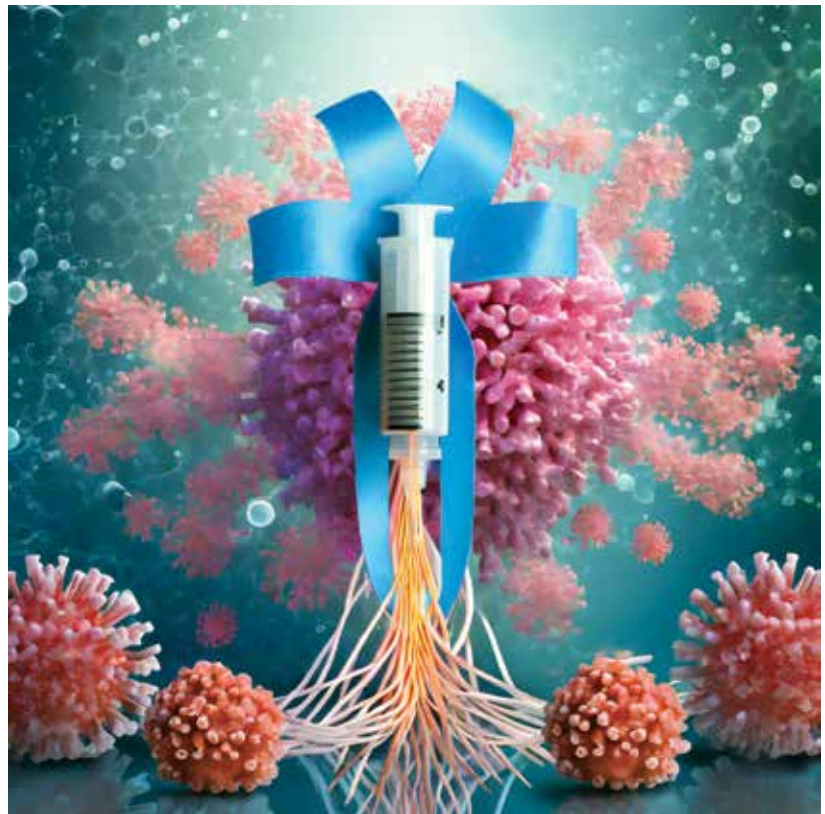
Por otro lado, la radioterapia consiste en usar altas dosis de radiación (ondas electromagnéticas de alta energía) con el fin de dañar el ADN de las

células tumorales y provocar su muerte. Este tratamiento ha tenido grandes avances a partir del desarrollo de múltiples estrategias para tratar de irradiar directamente el tumor y reducir las complicaciones. No obstante, los efectos adversos en esta terapia son muy diversos; algunos llegan a manifestarse durante o después del procedimiento y pueden llegar a dañar aún más la salud del paciente. Además, la radioterapia es menos efectiva en etapas tardías, e incluso los tumores pueden volverse resistentes a estos tratamientos.

Debido a lo anterior, surge la necesidad de desarrollar una terapia alternativa que disminuya los efectos secundarios y que además sea específica contra las células tumorales. La inmunoterapia puede satisfacer estos requisitos.

■ **Antecedentes de la inmunoterapia**

■ La inmunoterapia se empezó a desarrollar incluso antes de que se comprendiera cómo funciona el sistema inmunológico. En 1890, el doctor William



Regresión tumoral
La reducción de tamaño o desaparición de un tumor.

B. Coley (actualmente considerado el padre de la inmunoterapia) fue el primero en observar la **regresión tumoral** en un paciente diagnosticado con un tipo de cáncer (llamado sarcoma) tras una infección aguda por la bacteria *Streptococcus pyogenes*, la cual causa enfermedades como la fiebre escarlantina, la erisipela o la faringitis bacteriana. Coley atribuyó la responsabilidad de esta regresión a dicha bacteria y en 1893 hizo un experimento en el que inyectó estas bacterias atenuadas en otros pacientes con sarcoma. De manera sorprendente, resultó favorable. Con el tiempo, Coley siguió probando su tratamiento, pero en muchas ocasiones no funcionaba e incluso ocasionaba la muerte de algunos pacientes. Esto motivó a que abandonara la idea y diera más atención al desarrollo de otras terapias.

Anticuerpo
Proteína secretada por los linfocitos B, capaz de unirse a un antígeno determinado.

Monoclonales
Proviene de una única célula parental (clona).

Antígeno
Molécula capaz de inducir una respuesta inmune.

Conforme se fue comprendiendo mejor la fisiología del sistema inmune, la idea de Coley para combatir el cáncer se retomó a finales del siglo XX. De forma simultánea, fueron surgiendo tecnologías que aportaron nuevas herramientas para sentar las bases de la inmunoterapia, como el desarrollo de los **anticuerpos monoclonales**, que son creados en laboratorio y tienen la capacidad de unirse a un **antígeno** en particular. Además, surgieron nuevos

conocimientos sobre la participación de los linfocitos T, mismos que permitieron desarrollar una gran variedad de inmunoterapias. Para 2013, la revista *Science* nombró a la inmunoterapia del cáncer como uno de los aportes más importantes en el ámbito de la inmunología, y en 2018 se otorgó el premio Nobel a James P. Allison y Tasaku Honjo por sus descubrimientos en este tema.

Tipos de inmunoterapia

Según el tipo de tratamiento, la inmunoterapia se clasifica en pasiva y activa. La primera utiliza factores externos para reforzar al sistema inmunológico y la segunda estimula de forma directa al sistema para provocar una respuesta contra la enfermedad.

Entre los tratamientos de la inmunoterapia pasiva están los anticuerpos monoclonales que reconocen a las moléculas del tumor. Las células B producen anticuerpos que ayudan al sistema inmunológico a protegernos contra los microorganismos patógenos. Con base en esto, la comunidad científica ha desarrollado anticuerpos monoclonales que pueden atacar diferentes tipos de cáncer (véase la Tabla 1). Estos anticuerpos tienen la capacidad de

Tabla 1. Ejemplos de inmunoterapias aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América y que actualmente se emplean en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

Clasificación de inmunoterapia	Tipo de inmunoterapia	Ejemplos de fármaco	Mecanismo	Tipo de cáncer que ataca	
Inmunoterapia pasiva	Anticuerpos monoclonales dirigidos al tumor	Bevacizumab (Avastin)	Dirigido a la vía factor de crecimiento vascular endotelial/ receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF/VEGFR) que inhibe la angiogénesis	Cáncer de cerebro, cuello uterino, colorrectal, riñón, hígado, pulmón y ovario	
	Anticuerpos monoclonales dirigidos al tumor (BiTE)	Blinatumomab (Blincyto)	Dirigido a CD19 en células tumorales y a CD3 en linfocitos T	Algunos tipos de leucemia	
	Células T CAR	Tisagenlecleucel (Kymriah)			Algunos tipos de leucemia
		Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)	Receptor dirigido contra moléculas presentes en las células tumorales		Algunos tipos de linfoma
		Brexucabtagene autoleucel (Tecartus)			Algunos tipos de linfoma y leucemia
	Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)			Algunos tipos de linfoma	
Inmunoterapia activa	Inhibidores de punto de control	Ipilimumab	Bloqueo de antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4)	Melanoma	
		Nivolumab	Bloqueo de programador de muerte-1 (PD-1)	Melanoma	
	Vacunas contra el cáncer	Sipuleucel-T (Provenge)	Activación de una respuesta inmune tumor específica	Cáncer de próstata	

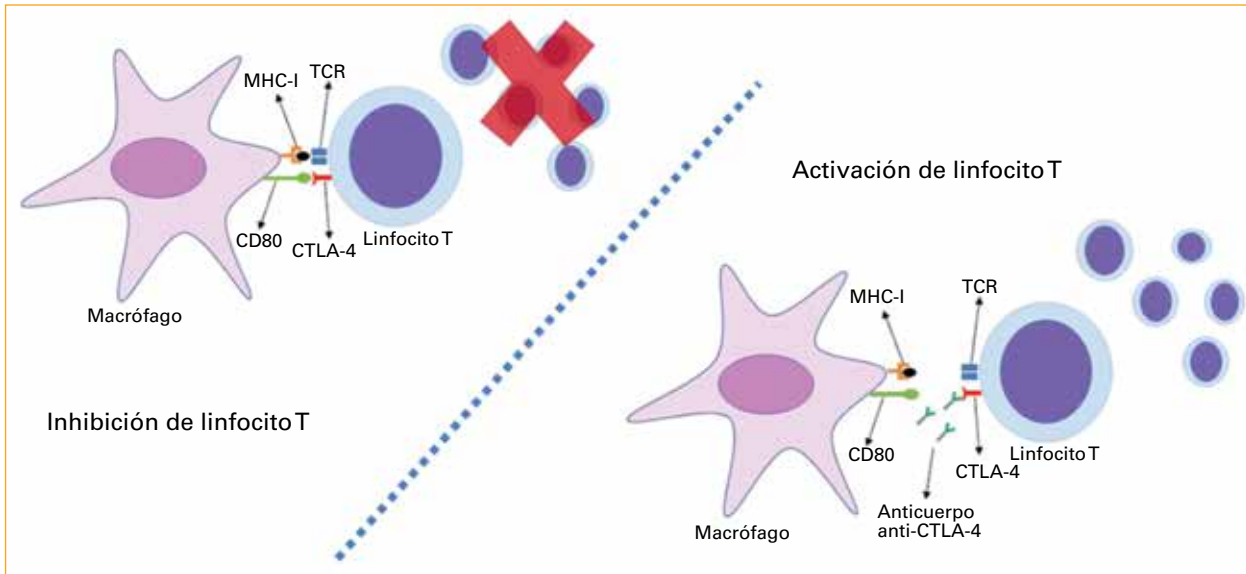


Figura 1. Inmunoterapia pasiva: a) la terapia BiTE se basa en la producción de una proteína que consta de dos regiones variables de un anticuerpo y permite al linfocito T interactuar con la célula cancerosa y eliminarla por medio de sus moléculas citotóxicas, granzimas y perforina; b) los receptores de antígeno quimérico (CAR) constan de una región variable de un anticuerpo contra un antígeno tumoral y el dominio de señalización del TCR (CD3), los cuales son insertados en los linfocitos T mediante un vector viral para que reconozca al antígeno tumoral y genere una respuesta.

unirse a proteínas específicas en la superficie de las células cancerosas e impedir su desarrollo. También pueden actuar contra los antígenos específicos del tumor y facilitar la respuesta inmune para desencadenar la muerte de la célula tumoral.

Con base en esto se ha desarrollado una terapia novedosa, llamada Bispecific T Cell Engagers (BiTE) (Galluzzi y cols., 2014), la cual se compone de una proteína que contiene una parte dirigida hacia un antígeno tumoral y la otra parte que se une a una porción señalizadora del receptor de las células T (CD3). El BiTE forma un puente que permite que el linfocito T interactúe con la célula tumoral para destruirla (véase la Figura 1a). Aunque prometedora, esta terapia aún no se aplica comercialmente y se encuentra en ensayos clínicos para tratar leucemias, cánceres de próstata, de pulmón y colorectal.

Asimismo, otro tipo de inmunoterapia pasiva, llamada transferencia de células adoptivas, funciona a partir de que se extraen los linfocitos T de la sangre del paciente para ser activados o modificados en el laboratorio. Posteriormente serán administrados de regreso al paciente con el objetivo de eliminar el tumor. Mediante la ingeniería genética se ha logrado que las células T presenten en su membrana un

receptor de antígeno **quimérico** (CAR). Esta nueva estructura está conformada por una región del anticuerpo específico contra el tumor, que es la que va a reconocer a las células cancerosas, así como por el sitio de señalización CD3, que será el encargado de activar a las células T (véase la Figura 1b) (Galluzzi y cols., 2014).

Conocidas como células T CAR, actualmente han tenido resultados muy favorables para tratar principalmente leucemias y linfomas. Esta terapia ya se aplica a pacientes, pero sus costos son muy elevados; no obstante, se considera como una de las más prometedoras. Dependiendo de la enfermedad y su grado de avance, el éxito puede oscilar entre 30 y 90% de pacientes que quedan libres de la enfermedad una vez completado el tratamiento.

Por otro lado, en la inmunoterapia activa se estimula de forma directa al sistema inmunológico del hospedero. Hay dos tipos de vacunas contra el cáncer: las preventivas sólo actúan para los cánceres causados por infecciones virales (como el virus del papiloma humano, relacionado con el cáncer cervicouterino), ya que atacan al virus y evitan el posible desarrollo de la enfermedad; por otra parte, las vacunas terapéuticas, generadas a partir de

Quimérico
Como la criatura mitológica de la que toma el nombre, se refiere a una proteína producida en el laboratorio que contiene porciones de otras proteínas diferentes

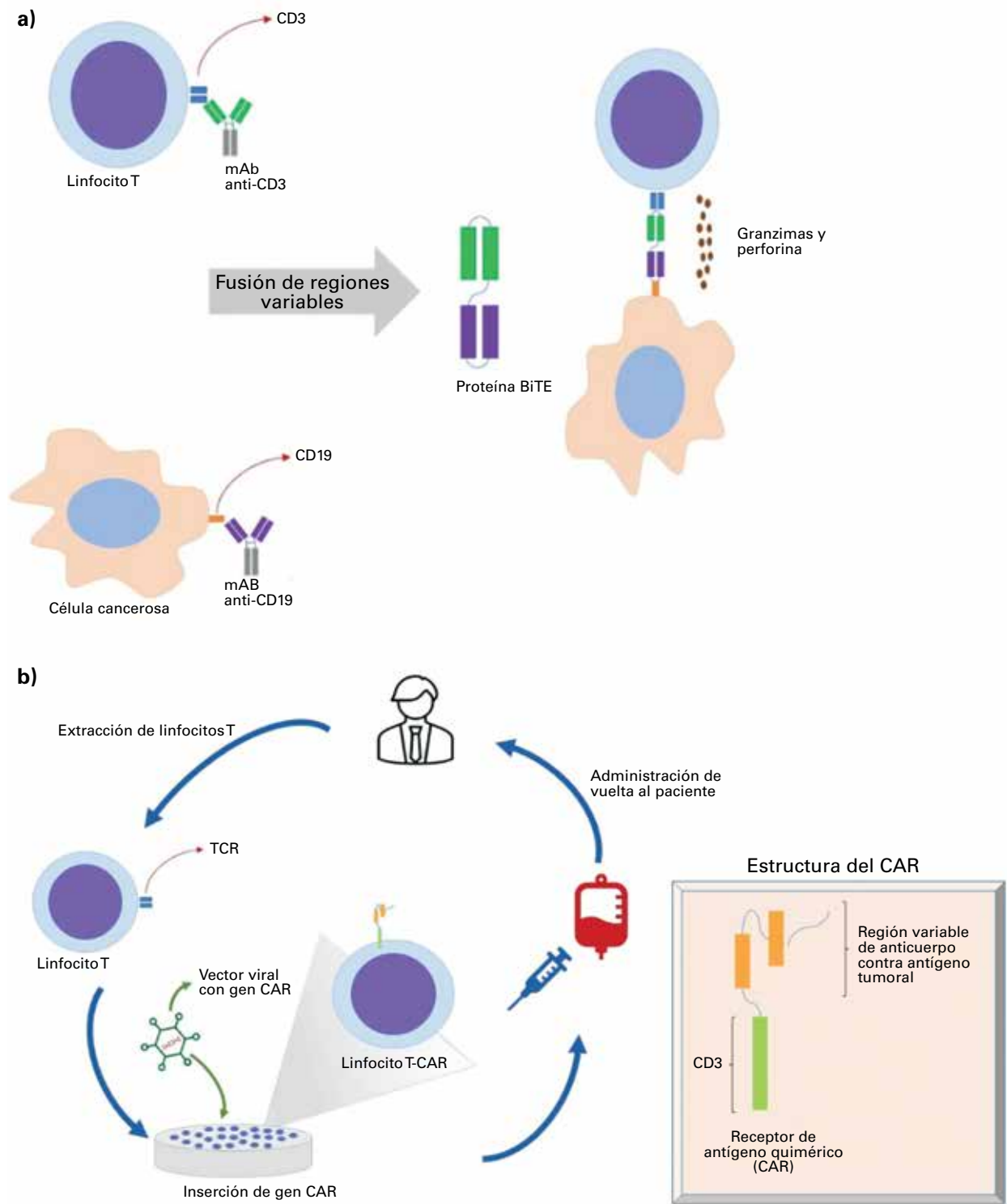


Figura 2. Inmunoterapia activa: los receptores inhibidores, como CTLA-4, al unirse con su ligando (CD80) ocasionan la inhibición de los linfocitos T. El bloqueo de puntos de control se basa en el uso de anticuerpos monoclonales para activar al linfocito T.

antígenos asociados al tumor, estimulan una respuesta inmunitaria antitumoral. Aunque muchas están en proceso de desarrollo, algunas ya han sido aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos de América, como es el caso de una vacuna contra el cáncer de próstata, denominada Sipuleucel-T, que puede reducir en 22% la muerte de los pacientes.

Otro tipo de inmunoterapia activa es el de los inhibidores de puntos de control que estimulan a los linfocitos T. Los puntos de control son receptores inhibitorios (véase la Figura 2) que al unirse con sus **ligandos** suprimen la respuesta de las células T al evitar que se descontrolean y ataquen al propio organismo. En los casos de cáncer, estos receptores se expresan y bloquean a las células antitumorales. Los bloqueadores de puntos de control son moléculas dirigidas contra los receptores o ligandos inhibitorios e impiden la interacción inhibitoria en las células T, lo que favorece la activación de estas células. Estas terapias han tenido éxito en 30 a 50% de los pacientes (dependiendo del tumor, grado de avance, efectos adversos, entre otros).

Presente y futuro de la inmunoterapia contra el cáncer

El campo de las inmunoterapias es muy amplio y de gran pertinencia para el tratamiento del cáncer. Su selectividad hacia el tumor hace que tengan un futuro prometedor cuando se les compara con otras opciones. Debido a que el sistema inmunológico responde de manera natural ante la gran cantidad de patógenos a los que nos exponemos todo el tiempo, entender cómo funcionan sus mecanismos ha traído grandes avances en el área de la inmunoterapia, por lo que se espera disponer de tratamientos más eficaces y específicos contra varios tipos de cáncer en el futuro cercano, para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

No obstante, si bien la inmunoterapia ha mostrado buenos resultados, también posee desventajas significativas, incluido su elevado costo o la falta de equipo especializado que permita volverla accesible a todos los pacientes. Por ejemplo, en México hay

muy pocos hospitales que ofrecen este tipo de terapias y, además, algunas de estas inmunoterapias son personalizadas para cada paciente, lo que aumenta los costos. Desafortunadamente, en algunos tipos de inmunoterapia también se observan efectos adversos, como en el caso de las terapias dirigidas contra PD-L1, pues algunos pacientes han presentado problemas autoinmunes, como pneumonitis y daño renal (Boyce y Salama, 2020). Por ello, todavía se necesitan más estudios para evitar los efectos colaterales no deseados de estas inmunoterapias en el organismo.

Mónica Quiterio Sánchez

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México.
mquiterio9@gmail.com

Norberto Pedroza Cervantes

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México.
norberto13041998@gmail.com

Heriberto Prado García

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".
hpradog@yahoo.com

Ligando

Sustancia que al unirse específicamente a otra molécula (receptor) provoca una función en la célula que tenga el receptor.

Lecturas recomendadas

- Boyce, L. y A. Salama (2020), "A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity", *A Cancer Journal for Clinicians*, 70:86-104.
- Coley, W. (1893), "The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases", *American Journal of the Medical Sciences*, 105(5):487-511.
- Dahan, R. (2014), "Anticuerpos monoclonales, conjugados anticuerpos-fármacos y anticuerpos bi-específicos", *Cancer Research Institute* [sitio web]. Disponible en: <<https://www.cancerresearch.org/es/immunotherapy/treatment-types/targeted-antibodies#bites>>, consultado el 5 de septiembre de 2023.
- Galluzzi, L., E. Vacchelli y J. Bravo (2014), "Classification of current anticancer immunotherapies", *Oncotarget*, 5(24):12472-12508.

Dalila Aldana Aranda, Camino del Conocimiento Científico



Hace 15 años, quienes formamos parte de la sección Sureste de la Academia Mexicana de Ciencias planteamos contribuir al fortalecimiento de la educación formal y no formal con iniciativas innovadoras a través del desarrollo de programas de comunicación de la ciencia con metodologías interactivas que permitieran la apropiación social del saber científico por el público, incorporando la ciencia y la tecnología a lo cotidiano. Demostrado está que la población que tiene acceso y se apropia de la información científico-tecnológica transforma su sociedad, mejorando su bienestar social, salud, nivel cultural y su movilidad socioeconómica.



Con estos preceptos en mente, se construyó el programa Pasaporte al Camino del Conocimiento Científico. Su logotipo son dos niñas y un niño patinadores, en el que las llantas de sus patines están formadas por tres letras “C”: C de Camino, C de Conocimiento y C de Científico. Así pues, el objetivo principal del programa es crear una cultura científica pertinente en la sociedad a fin de que ésta se apropie del conocimiento para vivir mejor y reducir la brecha existente entre ciencia y sociedad. A tres lustros de su inicio, Pasaporte al Camino del Conocimiento Científico se ha hecho acreedor al Premio de Comunicación de la Ciencia. Hablemos del homenajeado, porque ciencia que no se comunica no sirve.

Pasaporte al Camino del Conocimiento Científico es un programa interdisciplinario e interinstitucional. Sus pilares institucionales son el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav) del IPN, el Colegio de la Frontera Sur (Ecosur) –con sus cinco sedes en el Sureste: San Cristóbal de las Casas, Tapachula, Campeche, Chetumal y Villahermosa–, el Centro de Investigación de Yucatán (Cicy), la UNAM de Juriquilla, el Planetario de Cancún y el Museo Caracol de Ciencias de Ensenada. También han participado el IPN y la Universidad de los Mochis. En sus 15 años de operación, se ha atendido a cerca de 100 000 niños con 180 pláticas/talleres, ha tenido presencia en 10 estados de la República Mexicana y en línea hoy llega a cualquier punto de nuestro planeta.

Desde el inicio, se planeó que el programa operaría con la fortaleza de las instalaciones e infraestructura de las instituciones y académicos participantes, y con un presupuesto limitado. Asimismo, se planteó invitar a un conferencista a un sitio sede y desde ahí

compartir en línea su plática, actividad o experimento con las otras sedes del programa, acompañados por un grupo de monitores en cada sitio para realizar en vivo los experimentos y actividades lúdicas diseñados por el conferencista, con el propósito de evitar que el público tenga una participación meramente pasiva, y se convierta, en cambio, en un participante activo al realizar experimentos, observaciones y conclusiones.

Se estableció también el propósito de tener siempre un diálogo abierto e interactivo de preguntas y respuestas entre el ponente y la audiencia, práctica que ha mostrado ser una de las secciones más atractivas del programa, en la que el investigador se enfrenta normalmente a una cascada de preguntas curiosas y muy complejas, típicas del auditorio infantil.

En lo que respecta al impacto de la pandemia de covid-19, no nos sorprendió, ya que nuestra manera de operar nos permitió mantener el programa en su modalidad a distancia durante la contingencia, con experimentos que todos los infantes podían realizar mientras interactuaban ampliamente con el ponente.

El 28 de noviembre del 2023 recibimos de la Red de Científicos Españoles en México (RECEMX) el Premio RECEMX a la Comunicación Científica en Español por nuestra capacidad de trabajar en red, de coordinación y de sumar infraestructuras y saberes, así como por mantener la horizontalidad y cooperación entre participantes académicos e instituciones en una relación de ganancia para todos, donde los académicos, científicos e instituciones son igualmente visibilizados.

Se trata, por tanto, de un programa que reúne a las instituciones, académicos, técnicos, administrativos y estudiantes en proyectos al servicio de la sociedad, para llevar nuestros conocimientos con mucho corazón.

Por el bien de todos, primero la ciencia; ésta es creativa, infinita y ha de seguir la consigna de que la “Ciencia que no se comunica no sirve”.



Noticias de la Academia Mexicana de Ciencias



Creación de la Comisión de Derechos Humanos de la AMC

La AMC ha constituido una Comisión de Derechos Humanos, que será coordinada por la doctora Gabriela Dutrénit Bielous (profesora-investigadora de la UAM-X), de la que formarán parte, además de ella, distinguidas y distinguidos científicos sociales de diversas instituciones, entre los que se encuentran:

- Francisco Valdés Ugalde (Instituto de Investigaciones Sociales-UNAM)
- Martín Puchet Anyul (Facultad de Economía-UNAM)
- Karina Ansolabehere Sesti (Instituto de Investigaciones Jurídicas-UNAM)
- Ximena Medellín Urquiaga (Centro de Investigación y Docencia Económicas)
- José Ramón Cossío Díaz (El Colegio de México)
- Ricardo Alberto Ortega Soriano (Universidad Iberoamericana)
- Mauricio Merino Huerta (Universidad de Guadalajara)

La Comisión de Derechos Humanos será el órgano especializado de la AMC en este tema y su función principal es la promoción de los derechos humanos, la perspectiva de género, la inclusión, la diversidad y no discriminación en y desde las comunidades académicas.

Programa de conferencias CITA (Ciencia, Innovación, Tecnología y Academia)

A partir de agosto de 2023, la AMC, en colaboración con el Centro de Ciencias de la Complejidad (C3) de la UNAM, dieron inicio a un nuevo programa de conferencias denominado CITA (Ciencia, Innovación, Tecnología y Academia) con el fin de tener un espacio mensual en el que se reúnan miembros de distintas comunidades de la ciencia, la tecnología, la innovación, la comunicación de la ciencia y el público no especializado, para intercambiar perspectivas sobre temas científicos y tecnológicos relevantes y coyunturales. Los encuentros del programa fueron organizados por Julia Tagüeña Parga, coordinadora de Comunicación del C3, investigadora del Instituto de Energías Renovables de la UNAM y miembro de la AMC. El formato fue presencial y también se transmitió por los canales de YouTube de la AMC y del C3.

La conferencias más recientes fueron:

- 3 de octubre de 2023
“La tecnología en el cuidado de la salud mental”
 María Elena Medina Mora
 El Colegio Nacional, Facultad de Psicología de la UNAM e Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
<https://www.youtube.com/live/LhaIB1JZy88>

Al término de la conferencia, se invitó a un panel de especialistas para comentar sobre el tema. Participaron Corina Benjet, del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Rebeca Robles García, también del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Silvia Morales Chainé, de la Facultad de Psicología de la UNA, y Rafael Bojalil, de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, con Julia Tagüeña, coordinadora del CITA, como moderadora.

- 7 de noviembre de 2023
“Vida en el Universo”
 Antonio Lazcano Araujo
 El Colegio Nacional y la Facultad de Ciencias de la UNAM
<https://www.youtube.com/live/HxDacXzIE7g>

Como suele hacerse, al término de la conferencia, se invitó a un panel de especialistas para comentar sobre el tema. Participaron Sandra Ramírez, de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos; José Franco, del Instituto de Astronomía de la UNAM, y Andrés Cota, de Científicos Anónimos, con Julia Tagüeña, coordinadora del CITA, como moderadora.

- 28 de noviembre de 2023
“Políticas de ciencia, tecnología e innovación y problemas nacionales”
 Martín Puchet
 Facultad de Economía de la UNAM
<https://www.youtube.com/watch?v=UXq2ETx-Y4o>

Al término de la conferencia, se invitó a un panel de especialistas para comentar sobre el tema. Participaron Gabriela Dutrénit, de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, y José Miguel Natera, del Instituto de Investigaciones Económicas de la UNAM, con Julia Tagüeña, coordinadora del CITA, como moderadora.



Podcast científico y cultural de la Academia Mexicana de Ciencias



La Academia Mexicana de Ciencias impulsa contenidos de actualidad con interesantes pláticas y reflexiones de miembros de la Academia, así como de distinguidas y distinguidos invitados. La grabación se realiza en las instalaciones de Radio UNAM, con la conducción de Alejandra Galindo y la producción de Edmundo V. Correu. Se puede acceder a los capítulos del podcast en dos plataformas y la difusión está a cargo de Eduardo González y Walter Galván.

YouTube:

<https://www.youtube.com/@AMCciencias/podcasts>

Spotify:

<https://open.spotify.com/show/7zLc28wfByRM8GCnohzwGa>

Los podcasts disponibles son:

- **“Inteligencia artificial (IA)”**
En este episodio del podcast y en el marco de los Seminarios CITA organizados por la AMC y el centro C3 de la UNAM, se habló de inteligencia artificial con especialistas de disciplinas como la mercadotecnia, el derecho o la programación computacional. Participaron en esta conversación la doctora Ingrid Motta (BrainGame Central), el doctor Alejandro Pisanty (Facultad de Química, UNAM) y el doctor Pedro Salazar (Instituto de Investigaciones Jurídicas, UNAM), hablando sobre los apasionantes retos que implica la IA. Presentó el podcast el doctor José Seade, presidente de la AMC.
- **“Inteligencia artificial (IA), charla con el Dr. Luis Pineda del Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas (IIMAS)”**
En esta charla el doctor Luis Pineda (IIMAS-UNAM), quien recientemente impartió la conferencia “Turing, ChatGPT y las promesas de la IA” en el C3 de la UNAM como parte de los seminarios del programa CITA, compartió su trayectoria como científico, docente e investigador y habló de sus reflexiones, experiencias y de los retos que él identifica en la IA.
- **“Mujeres en la divulgación científica, seminarios CITA en el C3 de la UNAM”**
Este episodio se dedicó a escuchar y compartir con las audiencias la amplia visión de dos mujeres universitarias y divulgadoras de la ciencia: la doctora Julia Tagüeña (IER-UNAM y miembro de la AMC) y la maestra Aleida Rueda (C3- UNAM, periodista), quienes reflexionaron sobre el trabajo que realizan desde el C3 de la UNAM, coordinando y haciendo posibles los seminarios del programa CITA. También comentaron sobre su perspectiva respecto a la ciencia, la educación y los temas del CITA que vendrán más adelante.



Charlas con autores de la revista *Ciencia de la AMC*

Continúan las pláticas de autores que han contribuido en diferentes números de *Ciencia*, revista de la AMC, a través de sus redes. Las charlas más recientes han sido:

- 3 de octubre de 2023
“Metales pesados: antagonistas de la salud en México”
Mayra Ramírez Cota
Universidad Autónoma de Sinaloa
<https://www.youtube.com/live/jRaj6oloPcU>
- 27 de octubre de 2023
“La familia fentanilo, utilidad y riesgos”
Óscar Prospero García
Facultad de Medicina, UNAM
<https://www.youtube.com/live/WlkdUNPmrSg>



- 14 de noviembre
“¿Transparencia es igual a cristalinidad?”
Aurelio Ramírez Hernández
Universidad del Papaloapan
<https://www.youtube.com/live/2V00QTMP2nk>





Webinar “Tu mundo con ciencia”

Continúa el ciclo de conferencias “Tu mundo con ciencia”, impartido por exbecarias ganadoras de las Becas para Mujeres en la Ciencia L’Oréal-Unesco-AMC. Las pláticas se llevan a cabo el segundo jueves de cada mes y son transmitidas por los canales de las redes sociales de la AMC. Las conferencias están orientadas a jóvenes de nivel bachillerato, para fomentar las vocaciones científicas. En el mes de agosto de 2023 inició su tercera temporada. Las conferencias más recientes fueron:

- 11 de octubre de 2023
 “Materiales metálicos y su interacción con el cuerpo humano”
 Ana Laura Ramírez Ledesma
 Facultad de Química, UNAM
<https://www.youtube.com/live/kk1xkhDjgQw>
- 9 de noviembre de 2023
 “Las células germinales: la esencia de la vida”
 Rosa Estela Navarro González
 Instituto de Fisiología Celular, UNAM
<https://www.youtube.com/live/V1zNdgIINV0>



Otras conferencias

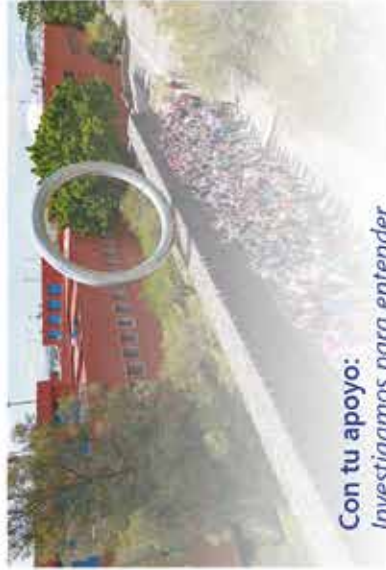
- 12 de octubre de 2023
 “Eclipses: dragones, espacios curvos y otras historias”
 Raúl Mujica García
 Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE)
<https://www.youtube.com/live/mbRGyjfDXI4>
- 22 de noviembre de 2023
 “Computación cuántica e inteligencia artificial: teoría y aplicaciones”
 Eduardo Bayro-Corrochano
 Académica Mexicana de Ciencias
https://www.youtube.com/live/wk80_ppJu3E



Instituto de Neurobiología

El INb invita a exalumnos, empresas, fundaciones, instancias gubernamentales y público en general a contribuir a la **Campaña Financiera** que fortalecerá su capacidad de investigación y servicios, así como el continuar formando especialistas altamente competitivos. La **Campaña Financiera** YOINb impulsará la renovación del equipamiento científico, la infraestructura experimental y los proyectos prioritarios de vinculación del INb.

La meta es alcanzar 50 millones de pesos



Con tu apoyo:
*Investigamos para entender
y entendemos para cuidarte*

¡Dona!

Deposita o transfiere tu donativo a la Cuenta de Fundación UNAM

- Beneficiario: Fundación UNAM AC
- Banco: Citibanamex
- Cuenta: 533019
- CLABE: 002 180 087 005 330 195
- Referencia: 33101106
- (para 7 dígitos 3310106)

Donativo deducible de impuestos

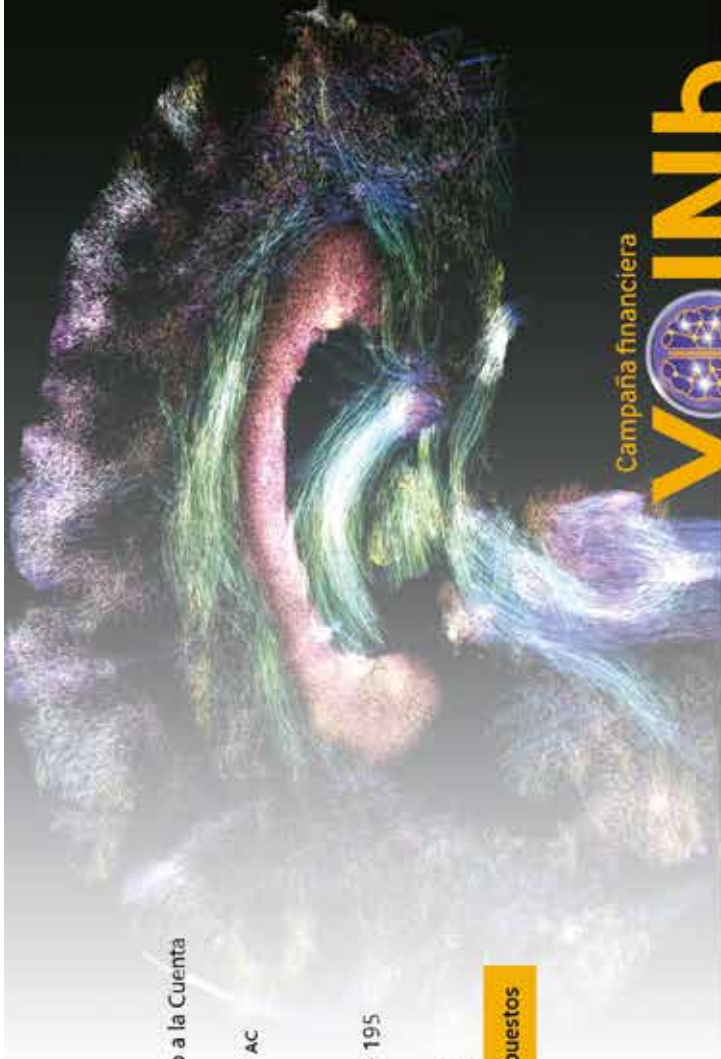
Más información y alternativas de donación en:



yoinb@inb.unam.mx

www.inb.unam.mx/yoinb

442 238 1001



Campaña financiera

YOINb

2023-2024

Instituto de Neurobiología

Con tu apoyo:
*Investigamos para entender
y entendemos para cuidarte*



October 10-11

2024

5th Symposium on Physiology and Pathology of

NEUROGLIA



Online and In-Person meeting

REGISTRATION COMING SOON

Free event

Preliminary Program

Axel Nimmerjahn
Salk Institute, USA

Suzana Herculano-Houzel
Vanderbilt University, USA

Alejandro López Juárez
University of Texas, USA

Eneritz Agirre
Karolinska Institut, Sweden

Kerstin Lenk
TU Graz, Austria

Iván Lazcano
INB-UNAM, México

Mónica López-Hidalgo
ENESJ-UNAM, México

Carlos Matute
UPV/EHU & Achucarro, Spain

Lenin Ochoa de la Paz
FM-UNAM, México

Enrica Boda
University of Turin, Italy

Alfonso Araque
U. Minnesota, USA

Organizing Committee:

Edith Arnold, Mónica López-Hidalgo, Abraham Cisneros-Mejorado, Daniel Reyes-Haro.
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) - Campus Juriquilla Querétaro - MX

<https://cimabraham.wixsite.com/5th-neuroglia>
neurogliamx@gmail.com



En nuestro próximo número
de abril-junio de 2024:

ASTROBIOLOGÍA

