

Neurociencia en el cambio y la motivación

Diego Redolar Ripoll

PID_00238235

Tiempo mínimo previsto de lectura y comprensión: **8 horas**



Índice

Introducción.....	5
Objetivos.....	6
1. Pinceladas del funcionamiento del sistema nervioso.....	7
1.1. Las neuronas	7
1.1.1. Orgánulos	11
1.1.2. Citoesqueleto	12
1.1.3. Mielinización	13
1.1.4. Clasificación de las neuronas	16
1.1.5. Comunicación entre las neuronas	20
1.2. Las células gliales	26
1.3. Principios básicos de la organización del sistema nervioso	28
1.3.1. Principales divisiones del sistema nervioso	29
2. Placer y refuerzo.....	40
2.1. La motivación y los sistemas cerebrales de refuerzo	46
2.2. Procesamiento de la información reforzante	47
2.3. Sustrato nervioso del refuerzo	49
2.3.1. Corteza prefrontal	54
2.3.2. Estriado ventral y dorsal	58
2.3.3. Pálido ventral	62
2.3.4. Amígdala	63
2.3.5. Papel de la dopamina en el cambio y la motivación	65
2.3.6. Tálamo	67
3. Refuerzo y modulación de la consolidación de la memoria...	69
4. ¿Cómo toma las decisiones nuestro cerebro?.....	78
4.1. Corteza prefrontal dorsolateral: toma de decisiones, control ejecutivo y memoria de trabajo	80
Bibliografía.....	87

Introducción

La unidad estructural y funcional del sistema nervioso son las neuronas y las células gliales. Se calcula que existen en torno a ochenta y seis mil millones de neuronas en el encéfalo humano y un número similar de células gliales. Las neuronas son células altamente especializadas que reciben, procesan y transmiten la información con gran especificidad y exactitud, permitiendo la comunicación entre diferentes circuitos y sistemas. Para ello, las células nerviosas deben manifestar unas propiedades químicas y eléctricas específicas que posibiliten los procesos de transmisión de la información.

Los sistemas de refuerzo resultan de gran importancia biológica, ya que fomentan el bienestar y procuran la supervivencia de los individuos. En algunos casos la conducta motivada forma parte de los procesos de homeostasis, actuando mediante sistemas de retroalimentación negativa para corregir desequilibrios internos. En otros casos, la conducta motivada no está controlada por la satisfacción de necesidades específicas, sino que se encuentra dirigida hacia estímulos externos que poseen propiedades intrínsecas incentivas. En este sentido, un refuerzo se convierte en un objetivo implícito o explícito que puede incrementar la frecuencia de la conducta, evocando respuestas de acercamiento. Además, los refuerzos son capaces de inducir sentimientos subjetivos de placer y contribuir a la generación de emociones positivas, de tal modo que incluso los estímulos que los preceden quedan marcados, ya sea mediante mecanismos innatos o por medio del aprendizaje, con un valor motivacional positivo. Esto sugiere que el procesamiento de la información reforzante puede ayudar a establecer un sistema de valores y de referencia para la toma de decisiones.

El cerebro puede utilizar la información reforzante para modular el aprendizaje y controlar aquellas conductas que están reguladas por el conocimiento de las relaciones de causa-efecto entre una acción determinada y la consecución de una meta. Asimismo, los estímulos reforzantes pueden mantener conductas aprendidas y prevenir su extinción.

La toma de decisiones requiere la integración y la evaluación de múltiples factores. Unos factores son externos a la persona, mientras que otros son de naturaleza interna.

A lo largo de este módulo, analizaremos cómo el cerebro procesa la información reforzante e intentaremos vincular el refuerzo con procesos cognitivos como la atención, el aprendizaje y la memoria y la toma de decisiones.

Objetivos

1. Analizar las principales partes de una neurona desde el punto de vista estructural y funcional.
2. Comprender la implicación funcional de las células gliales en el contexto del funcionamiento global del sistema nervioso.
3. Entender la naturaleza del procesamiento de la información en el sistema nervioso a partir de su organización celular.
4. Entender los principios básicos de la organización del sistema nervioso.
5. Entender qué es el refuerzo y la motivación.
6. Analizar cómo el cerebro procesa la información reforzante.
7. Describir las principales estructuras que forman parte del sustrato neural del refuerzo.
8. Estudiar cómo la activación del sistema nervioso del refuerzo puede modular la consolidación de la memoria.
9. Conocer las principales hipótesis que relacionan a la dopamina con el refuerzo y con los procesos cognitivos.
10. Conocer las subdivisiones de la corteza frontal y analizar sus diferentes funciones.
11. Entender cómo el cerebro toma las decisiones y la relación entre toma de decisiones y refuerzo cerebral.

1. Pinceladas del funcionamiento del sistema nervioso

«Los hombres deben saber que el cerebro es el responsable exclusivo de las alegrías, placeres, risa y diversión, y la pena, aflicción, desaliento y las lamentaciones. Y gracias al cerebro, de manera especial, adquirimos sabiduría y conocimientos, y vemos, oímos y sabemos lo que es repugnante y lo que es bello, lo que es malo y lo que es bueno, lo que es dulce y lo que es insípido... Y gracias a este órgano nos volvemos locos y deliramos, y los miedos y terrores nos asaltan... Debemos soportar todo esto cuando el cerebro no está sano... Y en este sentido soy de la opinión de que esta víscera ejerce en el ser humano el mayor poder».

Hipócrates (siglo IV a. C.). *Sobre las enfermedades sagradas*.

Hoy en día sabemos que el sistema nervioso controla y regula la mayoría de las actividades del organismo. La información de nuestro entorno es captada por diferentes tipos de receptores sensoriales distribuidos ordenadamente por nuestro cuerpo, que recogen y envían la información para que sea procesada e integrada por nuestro sistema nervioso central. De igual modo, constantemente se están poniendo en marcha los cuidadosos planes motores que se desarrollan en nuestro cerebro y que finalmente llevan a la coordinación de diversos grupos musculares para permitir un determinado movimiento.

El cerebro recibe, integra, procesa la información y envía diferentes señales para regular múltiples funciones en el organismo, desde la puesta en marcha de la propia conducta hasta la regulación de distintos mecanismos homeostáticos y de los sistemas endocrino e inmunológico. El sistema nervioso no solo establece un puente de unión entre la información proveniente del medio y la respuesta que el organismo da para adecuarse a las demandas cambiantes del entorno, sino que nos convierte en lo que somos, subyace a nuestras emociones, a la resolución de problemas, a la inteligencia, al pensamiento, a capacidades tan humanas como la motivación y el placer, el lenguaje, la atención, o los mecanismos de aprendizaje y memoria.

En primer lugar, vamos a hacer un recorrido general por las células que conforman el sistema nervioso para, finalmente, esbozar unas pinceladas de su organización anatomofuncional.

1.1. Las neuronas

«[Las neuronas son] células de formas delicadas y elegantes, las misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas quién sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental».

Santiago Ramón y Cajal

Las neuronas son células especializadas que reciben, procesan y transmiten la información con gran especificidad y exactitud, permitiendo la comunicación entre diferentes circuitos y sistemas. Para ello, estas células nerviosas deben tener propiedades químicas y eléctricas determinadas que puedan posibilitar los procesos de transmisión de la información. A lo largo de este apartado

veremos que se conjugan dos tipos de señales: a) los mecanismos eléctricos de comunicación y señalización que sirven para transmitir la información de una parte a otra dentro de la misma neurona (potenciales locales y potencial de acción), y b) los mecanismos químicos que son utilizados para transmitir la información entre células diferentes (liberación de la sustancia trasmisora o neurotransmisor).

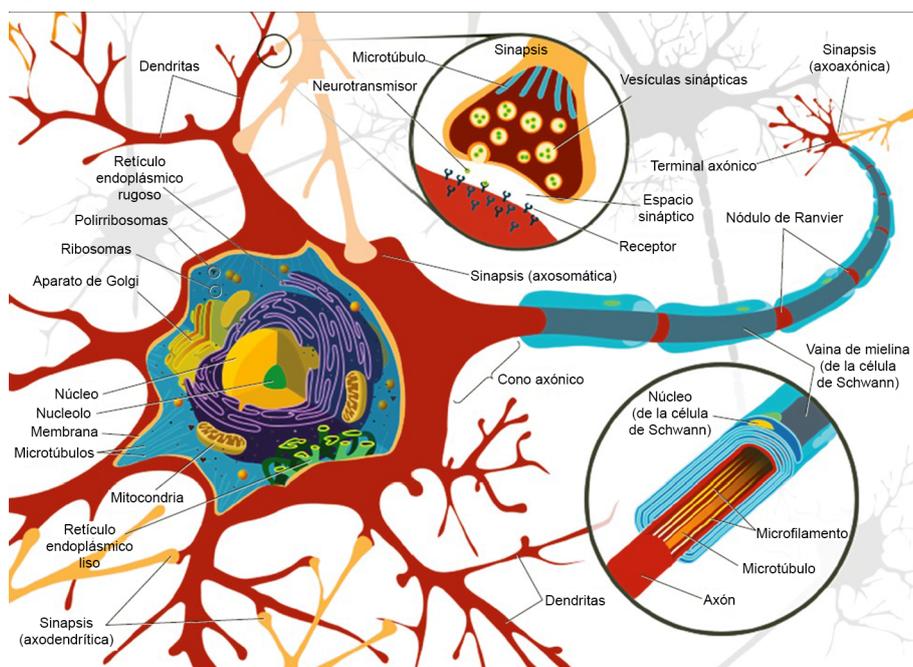
En las neuronas, los mecanismos de señalización son eléctricos y químicos: las señales eléctricas se utilizan para transmitir la información de una parte a otra de la neurona, mientras que las señales químicas se utilizan para transmitir la información de una neurona a otra.

En relación con su estructura interna, se ha podido comprobar que las neuronas comparten los mismos elementos y la misma información genética que el resto de las células del organismo, además de llevar a cabo las funciones básicas celulares, al igual que sucede en las células hepáticas o las musculares, por ejemplo.

Se calcula que existen en torno a ochenta y seis mil millones de neuronas en el encéfalo humano. Hay neuronas de diferentes formas y tamaños, pero todas comparten unas características estructurales comunes. En la mayoría de las neuronas podemos distinguir tres partes (ved la figura 1):

- 1) el soma,
- 2) el axón y
- 3) las dendritas.

Figura 1. Representación de una neurona con un axón mielinizado



En la imagen se representan las diferentes partes de una neurona. El soma, o pericarion, contiene la maquinaria para la transcripción, la traducción y el procesamiento posterior de las proteínas. El cuerpo de las neuronas contiene, además, diferentes orgánulos, como el aparato de Golgi, las mitocondrias, el retículo endoplásmico (liso y rugoso), endosomas, estructuras del citoesqueleto, lisosomas, peroxisomas, etc. Se trata del centro metabólico en el que se fabrican las moléculas y se realizan las actividades fundamentales para mantener la vida y las funciones de la célula nerviosa. De manera añadida, el soma contiene el núcleo de la célula y en este se encuentra el nucléolo, que es donde se fabrican las proteínas ribonucleares que conformarán los ribosomas. En la figura se muestra cómo en su parte más distal el axón se divide y ramifica; en el extremo de las ramificaciones, se encuentran pequeños engrosamientos denominados botones terminales. Asimismo, se muestran las ramificaciones dendríticas que emergen del cuerpo celular. Fuente: Mariana Ruiz Villarreal (autora de la imagen).

El soma, o cuerpo celular, es el centro metabólico en el que se fabrican las macromoléculas y se realizan las actividades fundamentales para mantener la vida y las funciones de la célula nerviosa. El cuerpo de las neuronas suele ser de mayor tamaño en comparación con otras células del sistema nervioso y es rico en orgánulos (ved la tabla 1).

A veces los estudiantes preguntan

A veces los estudiantes preguntan: ¿es cierto que el encéfalo gasta más energía que cualquier otra parte de nuestro cuerpo? Las células nerviosas tienen requerimientos energéticos muy elevados. El encéfalo utiliza el 20 % del total del oxígeno corporal y una fracción comparable de glucosa. Además, las reservas energéticas en el encéfalo son limitadas y resulta de cardinal importancia asegurar su aporte de una manera continua. Por ese motivo, se dispone de estrategias diferenciales para las células nerviosas que no se utilizan en otro tipo de células. Por ejemplo, en este sentido las células del sistema nervioso son las únicas células que pueden utilizar la glucosa en situación de ayuno. Durante el ayuno, el descenso de glucosa es detectado por las células del páncreas y del encéfalo, se deja de liberar insulina y se empieza a secretar glucagón (dos hormonas del páncreas endocrino). El glucagón estimula la formación de glucosa a partir del glucógeno que tenemos almacenado. Asimismo, el glucagón también facilita que las reservas de grasa se descompongan en ácidos grasos y glicerol para ser utilizadas por las células de nuestro cuerpo. Las únicas células que no utilizan las reservas de grasa son las cerebrales, ya que necesitan glucosa. ¿Cómo es posible que las células de fuera del sistema nervioso sean tan «benévolas» que cedan la poca glucosa que hay en el organismo para que sea utilizada exclusivamente por las células nerviosas? El caso es que no tienen más remedio: las células de fuera del sistema nervioso necesitan la insulina para transportar la glucosa dentro de la célula, y en situaciones de ayuno el páncreas endocrino libera glucagón para aumentar los niveles de glucosa en sangre, y los niveles de insulina son mínimos. Por este motivo, las células del sistema nervioso son las únicas que pueden utilizar la glucosa en situación de ayuno, dado que no necesitan la insulina para transportar la glucosa al interior de la célula.

Tabla 1. Partes de una neurona prototípica

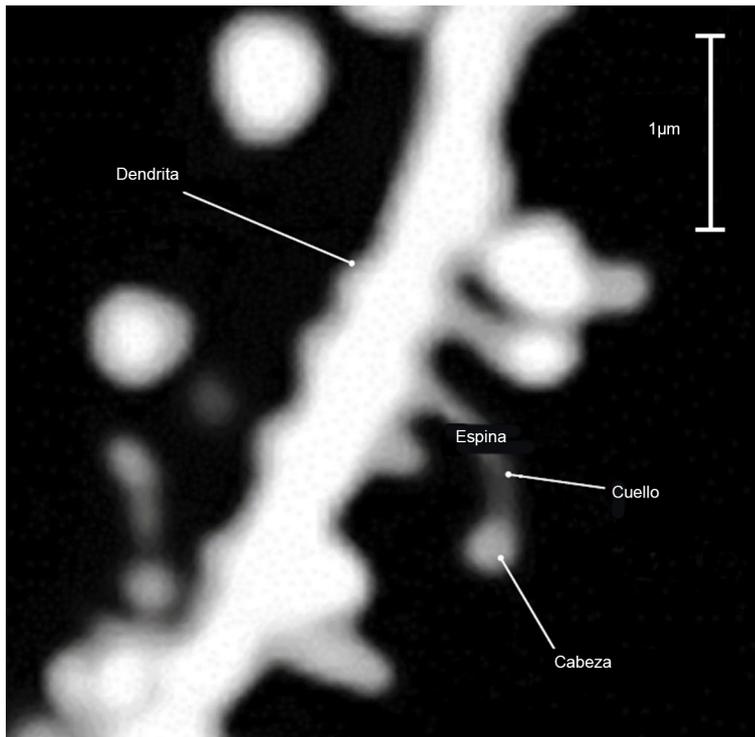
Parte	Principales orgánulos y componentes	Aspectos funcionales
Soma	Núcleo, sistema endomembranoso (retículo endoplasmático, aparato de Golgi, lisosomas, endosomas), cuerpos de Nissl, filamentos del citoesqueleto, mitocondrias.	Centro metabólico en el que se fabrican las macromoléculas y se integran las señales eléctricas.
Axón	Filamentos del citoesqueleto, mitocondrias, vesículas de transporte.	Conducción de la información.
Terminal axónico	Mitocondrias y vesículas sinápticas.	Transmisión de la información a otras neuronas.
Dendritas	Filamentos del citoesqueleto, mitocondrias, cuerpos de Nissl en la región proximal y parte del aparato del Golgi.	Recepción de la información de otras neuronas.

El cuerpo celular es el lugar en donde se sintetizan la mayoría de las enzimas de la neurona, las proteínas estructurales, los componentes de la membrana y los orgánulos, así como algunos de los mensajeros químicos que utiliza la neurona para comunicarse.

El axón es una única prolongación larga que sale del soma. El diámetro de los axones varía entre 0,2 y 25 μm . Su principal función es la de conducir información codificada de forma eléctrica (potenciales de acción), lo que permite que la información pueda viajar desde el soma hasta el final del axón. En su parte más distal se divide y ramifica, y en el extremo de las ramificaciones se encuentran pequeños engrosamientos denominados botones terminales (ved la tabla 1). Estos botones tienen la función de secretar determinadas sustancias, denominadas neurotransmisores. El número de conexiones que establece un axón de una neurona refleja el grado de divergencia de la información.

El término *dendrita* proviene de la palabra *dendron*, que en griego significa 'árbol'; de hecho, las dendritas de las neuronas se dividen como las ramas de un árbol. Las dendritas son ramificaciones que salen del cuerpo celular o soma y cuya principal función es la de recibir información de otras neuronas (ved la tabla 1); contienen las espinas dendríticas, que son unas pequeñas protuberancias que aumentan el tamaño de la superficie receptora de la neurona (ved la figura 2). El número de conexiones que recibe una neurona concreta depende de la complejidad de su arborización dendrítica y refleja el grado de convergencia de la información.

Figura 2. Espinas de una dendrita en una neurona estriatal



En la imagen se muestran las principales partes de una espina dendrítica (cabeza y cuello). Las regiones postsinápticas de las dendritas se emplazan a lo largo de los procesos principales, aunque con mayor frecuencia se dan en las espinas dendríticas. Tanto su estructura como su número resultan altamente dinámicos y van modificándose en función de la actividad neural. Se cree que las dinámicas acaecidas en las espinas dendríticas podrían reflejar modificaciones en la función sináptica que podrían subyacer como sustrato a procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria.

Las dendritas son ricas en microtúbulos y microfilamentos. Una parte del ARN mensajero neuronal es transportado a las dendritas para poner en marcha procesos de síntesis y procesamiento proteico en respuesta a la actividad sináptica (ved la tabla 1).

Podemos distinguir a las neuronas por su especialización en la comunicación celular. Dicha especialización funcional resulta aparente en la morfología de la neurona. Una neurona prototípica presenta tres regiones morfológicamente definidas: el soma, las dendritas y el axón con los terminales presinápticos. El soma o pericarion constituye el centro metabólico de la neurona y contiene la maquinaria necesaria para la síntesis de proteínas. Las dendritas contienen especializaciones postsinápticas (principalmente en las espinas), con lo que constituyen la principal región de la neurona para la recepción de las señales. El axón contiene los terminales presinápticos y la maquinaria para la liberación de las sustancias transmisoras, con lo que desempeña un papel cardinal para transmitir las señales a otras neuronas.

Si habéis comprendido

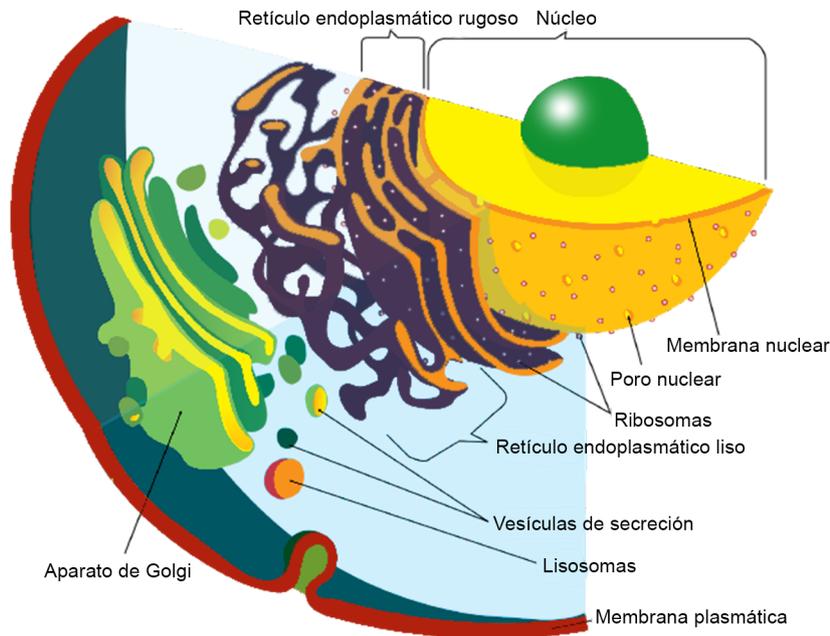
Si habéis comprendido que las neuronas presentan un alto grado de asimetría funcional y morfológica en tanto que disponen de dendritas para recibir la información y de un axón para transmitirla, deberíais ser capaces de entender por qué dicha asimetría es la base sobre la que se sustenta la comunicación neuronal unidireccional.

1.1.1. Orgánulos

Las neuronas y las células de la glía se desarrollan de células neuroepiteliales del sistema nervioso embrionario y comparten los orgánulos que podemos encontrar en otras células de nuestro cuerpo. No obstante, dichos orgánulos

a menudo son más prominentes en regiones concretas de estas células. En este sentido, por ejemplo, los orgánulos relacionados con la síntesis de proteínas, como el retículo endoplásmico rugoso, no aparecen en las dendritas y el axón (ved la figura 3), mientras que las mitocondrias tienden a concentrarse en el botón terminal de las neuronas.

Figura 3. Representación de los principales componentes del sistema endomembranoso



Fuente: Mariana Ruiz Villarreal (autora de la imagen).

1.1.2. Citoesqueleto

Como otras células, las neuronas también cuentan con un citoesqueleto que les da consistencia y les proporciona un mecanismo de transporte de moléculas en su interior. Este es el responsable de la distribución asimétrica de los orgánulos y de la conformación de una matriz intracelular que determina la forma de la neurona. Asimismo, su organización distintiva (si la comparamos con otras células de nuestro cuerpo) resulta de cardinal importancia para la función y la estabilidad de los procesos neuronales y de las uniones sinápticas.

En las células nerviosas, el citoesqueleto está conformado por tres tipos de filamentos:

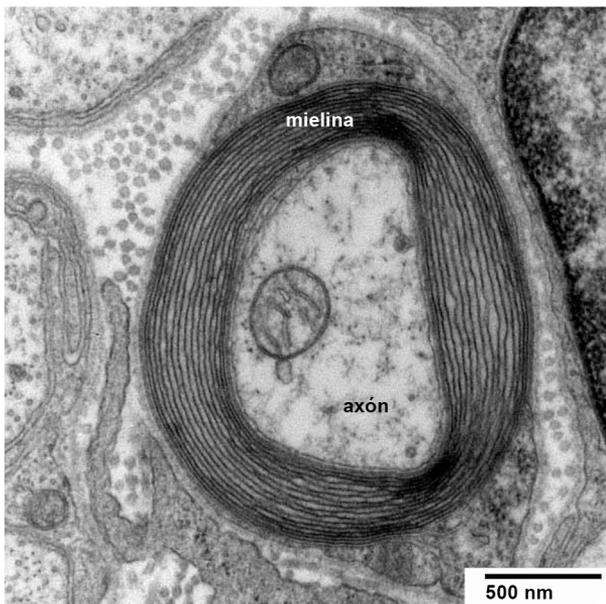
- 1) los microtúbulos (25 nm de diámetro),
- 2) los neurofilamentos (10 nm de diámetro) y
- 3) los microfilamentos (3-7 nm de diámetro).

El citoesqueleto es el andamiaje celular que da forma a las neuronas y células gliales. Facilita el transporte de materiales celulares y regula la migración y maduración celular durante el desarrollo.

1.1.3. Mielinización

Las vainas de mielina son membranas plasmáticas que rodean el axón de manera concéntrica (ved la figura 4).

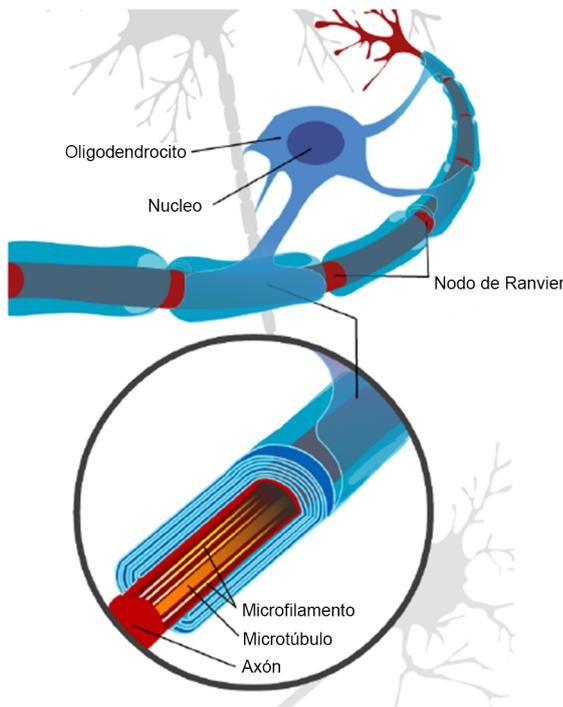
Figura 4. Axón mielinizado. Imagen de microscopia electrónica que muestra un axón mielinizado



Fuente: Imagen proporcionada por el Servicio de Microscopia Electrónica del Trinity College. Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International license.

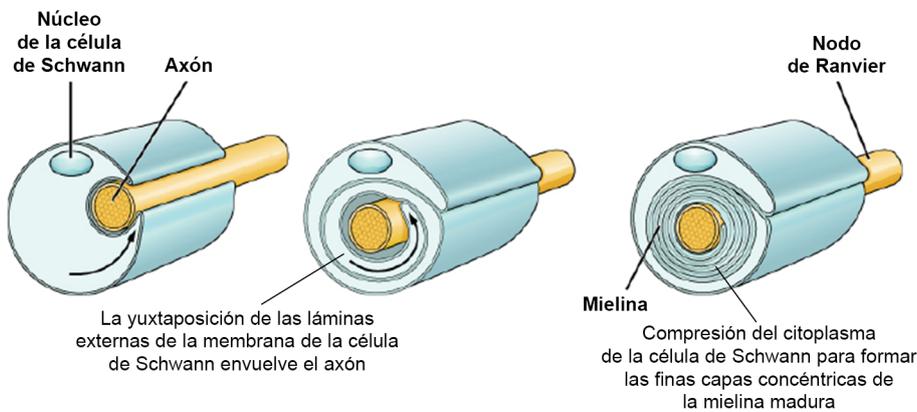
Dichas membranas se originan y forman parte de dos tipos de células gliales que se describirán en el siguiente apartado (los oligodendrocitos en el sistema nervioso central –SNC– y las células de Schwann en el sistema nervioso periférico –SNP–). Un oligodendrocito es capaz de producir vainas de mielina en diferentes segmentos de diversos axones (ved la figura 5), mientras que una célula de Schwann produce una única vaina de mielina para un segmento de un axón (ved la figura 6).

Figura 5. Oligodendrocito



Tal como se puede observar en la figura, un único oligodendrocito (al contrario de lo que sucede con las células de Schwann en el SNP) puede mielinizar varios segmentos de un mismo axón y segmentos de axones diferentes. En el SNC la formación de las vainas de mielina se produce de manera progresiva, por lo que resulta ser muy similar al proceso de mielinización de los nervios periféricos, con la salvedad de que los axones del SNC se encuentran rodeados por un menor número de capas que los axones del mismo diámetro del SNP. Fuente: Andrew C (autor de la imagen).

Figura 6. Representación del proceso de mielinización por parte de una célula de Schwann



En la imagen puede observarse cómo una única célula de Schwann forma la mielina de un segmento de un axón. En el SNP, la mielina se produce en fases tempranas del desarrollo al unirse las células de Schwann a los axones durante el proceso de crecimiento. El proceso de mielinización tiene lugar en varias fases. En primer lugar, el axón del nervio periférico queda envuelto por completo por el citoplasma de la célula de Schwann, al yuxtaponerse las láminas externas de su membrana. La estructura conformada se denominada mesoaxón. Dicha estructura se va alargando progresivamente para rodear el axón en espiral. Cuando la mielina es madura podemos observar cómo el citoplasma de la célula de Schwann está marcadamente comprimido, formando unas finas capas concéntricas. Fuente: CFCF (autor de la imagen). Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported.

Los segmentos de los axones que están recubiertos de mielina se denominan internodos, mientras que los que quedan al descubierto se denominan nodos de Ranvier. La mielina es un aislante eléctrico, con lo que facilita la conducción a lo largo del axón. En los axones mielinizados, la membrana excitable es expuesta al espacio extracelular solo en los nodos de Ranvier. Cuando se excita la membrana del axón en el nodo, el circuito local generado no puede fluir a través de la vaina debido a su alta resistencia y fluye hacia adelante para despolarizar la membrana en el siguiente nodo (se trata de la denominada conducción saltatoria). La baja capacitancia de las vainas de mielina posibilita un

menor gasto energético necesario para despolarizar la membrana axónica que se encuentra entre dos nodos, lo que contribuye a un aumento de la velocidad de conducción del potencial. El número de capas de mielina es proporcional al diámetro del axón, de manera que los axones con diámetros muy pequeños no suelen estar mielinizados. La conducción de los potenciales de acción en este tipo de axones es mucho más lenta. De todos modos, la oligodendroglía lleva a cabo una función protectora de estos axones no mielinizados en tanto que los mantiene fijos. Lo mismo ocurre en el SNP, las células de Schwann también dan soporte y protección a los axones amielínicos.

La mielina es una estructura laminar concéntrica construida a base de membrana celular que envuelve al axón en patrones interrumpidos por espacios no mielinizados denominados nodos de Ranvier. La mielina está presente solo en vertebrados.

La importancia de la mielina ha quedado dramáticamente evidenciada en algunas patologías cuyo rasgo distintivo es un defecto en la mielinización. Las más comunes de dichas patologías son las enfermedades desmielinizantes caracterizadas por una pérdida de mielina en axones previamente mielinizados. Ya sea por causas genéticas, procesos inflamatorios o defectos metabólicos, la pérdida de mielina conduce invariablemente a fallos en la capacidad conductiva de los axones, degeneración nerviosa y a una buena cantidad de síntomas neurológicos. De estas enfermedades, la mejor comprendida es la esclerosis múltiple, una patología con fuerte asociación inmunológica (aparentemente autoinmune) que produce lesiones en diferentes regiones del encéfalo acompañadas de síntomas como pérdida de la visión, debilidad muscular, dolor y alteraciones cognitivas que suelen remitir por periodos de tiempo más o menos largos.

Evidencias recientes sugieren que la velocidad de la conducción nerviosa podría modificarse a través de cambios en la mielina para optimizar el tiempo de la transmisión de la información a través de los circuitos neuronales. Este concepto emerge de la confluencia de las técnicas de neuroimagen que han mostrado cambios en la sustancia blanca del encéfalo humano durante el aprendizaje, con los estudios celulares que han puesto de manifiesto que los procesos de mielinización pueden verse influidos por los patrones de los potenciales de acción que tienen lugar en los axones. Algunos trabajos han mostrado que los cambios que tienen lugar en la sustancia blanca podrían contribuir a los mecanismos de aprendizaje y consolidación de la memoria en tanto que la mielina madura se puede modificar para alterar las demoras en la conducción del impulso nervioso y mejorar el rendimiento de la transmisión de la información en algunos circuitos.

Lectura recomendada

Para profundizar en este tema se recomienda la lectura de la siguiente revisión:

R. D. Fields (2015). A new mechanism of nervous system plasticity: activity-dependent myelination. *Nat Rev Neurosci*, 16 (12), 756-767.

El dogma de que la mielina no se puede modificar fuera del contexto de algunos trastornos está cambiando con evidencias recientes que provienen de estudios de neuroimagen y de estudios con modelos celulares. Distintos factores del ambiente y de la actividad funcional que tiene lugar en los axones pueden influir sobre el proceso de mielinización. La mielina puede regularse por actividad funcional y constituirse como uno de los mecanismos de plasticidad del sistema nervioso. Dicha regulación dependiente de la actividad podría ser especialmente relevante para el funcionamiento encéfalo humano y su implicación en los procesos de aprendizaje y memoria.

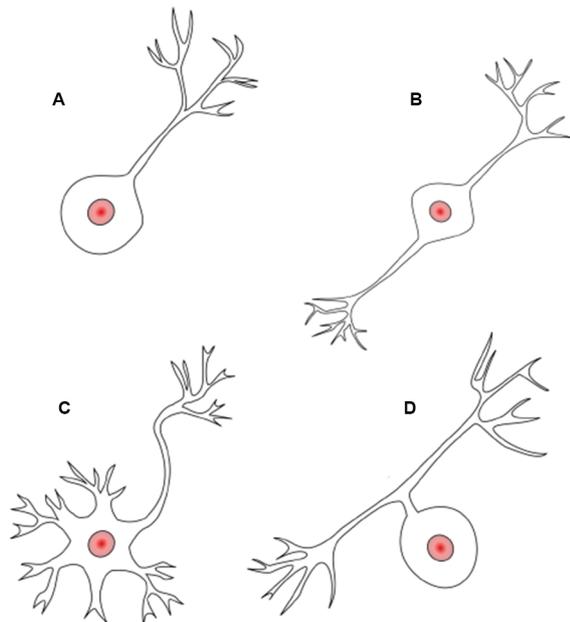
1.1.4. Clasificación de las neuronas

Las neuronas son las células más polimórficas del cuerpo y se pueden clasificar según sus características morfológicas, su localización, la sustancia transmisora que utilizan y su función, entre otras. Se estima que existen unos cien tipos diferentes de neuronas. Dicha diversidad citológica está relacionada también con los genes que se expresan en cada tipo de neurona. A lo largo de apartados posteriores iremos describiendo las características de las neuronas ligadas a la neurotransmisión y a renglón seguido atenderemos a su forma y su función.

A grandes rasgos, según sus **características morfológicas** se distinguen neuronas unipolares, bipolares y multipolares.

Las **neuronas unipolares** son las neuronas más simples, dado que del soma sale una sola prolongación o proceso (neurita). Se trata de células que son comunes en el sistema nervioso de invertebrados. En mamíferos, un tipo particular de célula unipolar son las denominadas neuronas pseudomonopolares, seudounipolares o neuronas en «T» (ved la figura 7). Se trata de células cuyo proceso se ramifica. Una de las ramificaciones sirve de axón, y las demás funcionan como estructuras dendríticas de recepción. Son neuronas de tipo sensorial que no tienen dendritas que salgan directamente del soma: la arborización que queda fuera del SNC constituye las dendritas.

Figura 7. Clasificación de las neuronas según la polaridad

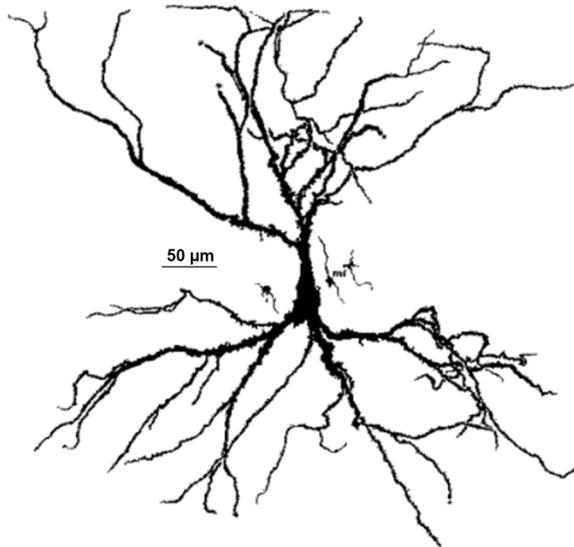


En la imagen se representan cuatro tipos de neuronas que se pueden clasificar en función de la cantidad de procesos que emergen del soma. Las neuronas A y D son neuronas unipolares, en tanto que del soma emerge un solo proceso. La diferencia entre ambas radica en que en la neurona D dicho proceso se bifurca, por lo que también se la denomina neurona pseudomonopolar o neurona en forma de «T». Durante el desarrollo, los dos procesos de estas neuronas pseudomonopolares se fusionan y emergen del cuerpo como un solo proceso que presenta dos segmentos funcionalmente diferentes. La neurona B es una neurona bipolar, dado que del soma emergen dos procesos en sentidos opuestos: el axón y el proceso dendrítico. La neurona C es una neurona multipolar, pues de su soma surgen múltiples procesos dendríticos y un axón. Dentro de las neuronas multipolares, es posible distinguir dos tipos: aquellas que presentan un proceso axonal muy largo que proyecta a largas distancias (neurona multipolar de Golgi I) y aquellas que presentan un proceso axonal mucho más corto que proyecta localmente (neurona multipolar de Golgi II). Un ejemplo de las neuronas de Golgi I lo constituyen las neuronas piramidales, las células de Purkinje y las neuronas del asta anterior de la médula espinal. Por otro lado, como ejemplo de las neuronas de Golgi II destacan las neuronas granulares. Fuente: Jonathan Haas (autor de la imagen).

Un segundo tipo son las **neuronas bipolares**. Del cuerpo celular de esta clase de neuronas salen dos neuritas o procesos. En algunas ocasiones es difícil saber cuál de las prolongaciones es el axón y cuáles constituyen las dendritas. Sin embargo, desde un punto de vista funcional, las dendritas están especializadas en recibir información de otras neuronas, y el axón, en conducir esta información en forma de impulsos nerviosos hasta los botones terminales. Estas neuronas se encuentran principalmente en los sistemas sensoriales, como es el caso de las células bipolares de la retina.

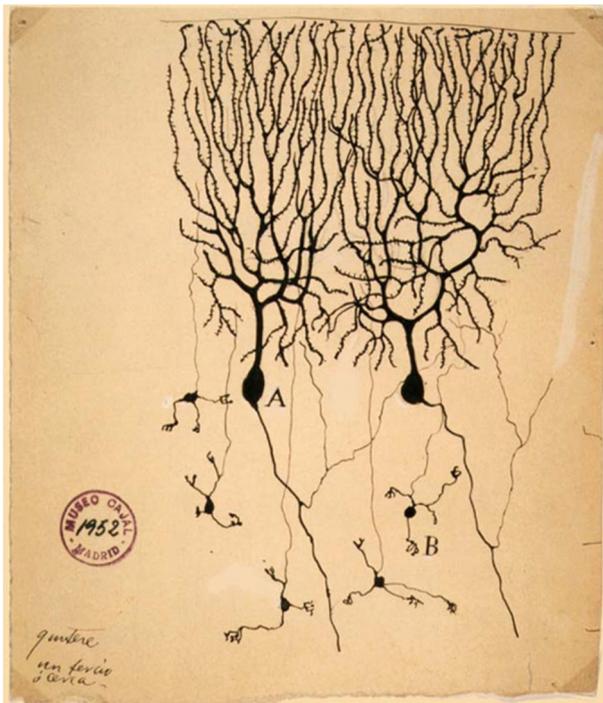
En tercer lugar, están las **neuronas multipolares**. Se trata del tipo más común de neuronas en el sistema nervioso de los vertebrados. Del soma de este tipo de neuronas salen el axón y varias ramificaciones dendríticas. Según la longitud del axón, se clasifican en tipo Golgi I y tipo Golgi II. Las de Golgi I son neuronas multipolares con el axón largo, como las células piramidales (ved la figura 8) y las células de Purkinje (ved la figura 9A), mientras que las de tipo II son de axón corto, como las células granulares (ved la figura 9B).

Figura 8. Célula piramidal



Las células piramidales presentan un cuerpo celular triangular y las dendritas emergen de la base (dendritas basales) y del vértice apical (dendritas apicales). Se trata de un tipo de células que podemos encontrar en el hipocampo y en la corteza cerebral. En la imagen se muestran unas pequeñas protuberancias a lo largo de las dendritas que constituyen las principales regiones postsinápticas: las espinas dendríticas. Los terminales axónicos presinápticos establecen contacto con dichas espinas, cuya estructura y número puede presentar gran dinamismo, modificándose en función de la actividad neuronal. Algunos investigadores sugieren que la dinámica de las espinas dendríticas podría constituir el sustrato para procesos como el aprendizaje y la memoria. Fuente: David Beeman (autor de la imagen).

Figura 9. Diferentes tipos de neuronas multipolares



Dibujos realizados por Santiago Ramón y Cajal (1899) de células de Purkinje (A) y de células granulares (B). Fuente: Instituto Santiago Ramón y Cajal, Madrid.

De acuerdo con el número total de neuritas (dendritas y axones) que se extienden desde el soma, las neuronas se pueden clasificar en unipolares (una única neurita), bipolares (dos neuritas) y multipolares (tres o más neuritas).

A veces los estudiantes preguntan

A veces los estudiantes preguntan: ¿es cierto que hay neuronas con axones que miden más de un metro de longitud? En el sistema nervioso, además de la gran variedad que muestran las neuronas en sus formas, también hay gran diversidad en cuanto a su tamaño. En este sentido, nos podemos encontrar con neuronas cuyos axones miden apenas unos milímetros y otras con axones que pueden llegar a medir más de un metro de longitud, como es el caso de aquellas neuronas de la corteza cerebral que envían sus proyecciones a la parte sacra de la médula espinal.

De manera genérica, según su **función** es posible distinguir entre tres tipos de neuronas claramente diferenciados: neuronas sensoriales primarias, neuronas motoras e interneuronas (ved la tabla 2).

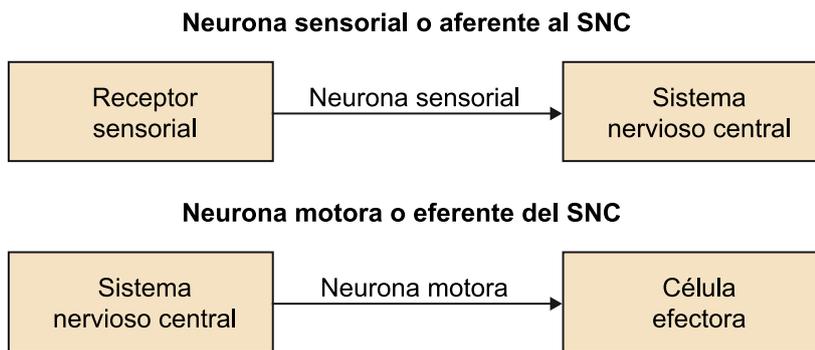
Tabla 2. Tipos celulares en el SNC

Tipos celulares	Ubicación	Aspectos funcionales
Astroцитos protoplasmáticos	Sustancia gris	Soporte mecánico y metabólico, respuesta a las lesiones.
Astroцитos fibrosos	Sustancia blanca	
Oligodendrocitos	Sustancia blanca y algunas células en sustancia gris	Mielinización axones del SNC.
Microglía	Sustancia gris y algunas células en sustancia blanca	Respuesta a las lesiones y fagocitosis.
Neurona (axones)	Predominantemente en sustancia blanca	Conducción y emisión de la información.
Neurona (dendritas y somas)	Predominantemente en sustancia gris	Recepción e integración de la información y síntesis de macromoléculas.

Las **neuronas sensoriales** conducen la información desde la periferia hasta el SNC, por lo que podemos decir que constituyen las fibras aferentes al SNC. Normalmente, este tipo de neuronas presenta las características morfológicas de una neurona pseudomonopolar.

Las **neuronas motoras** conducen información desde el SNC hasta la periferia (músculos y glándulas), por lo que podemos decir que constituyen las fibras eferentes del SNC (ved la figura 10). Desde el punto de vista morfológico, suelen ser neuronas multipolares Golgi I.

Figura 10. Aferencias y eferencias



En la imagen se han representado las aferencias al sistema nervioso central (SNC) y las eferencias del SNC en relación con la función neuronal (neuronas sensoriales y motoras).

Por último, las interneuronas constituyen el tipo neuronal más abundante, que está constituido por todas aquellas neuronas que no pertenecen ni al tipo de las sensoriales ni al de las motoras. Se trata del tipo de neuronas más numeroso (se estima que abarca a más del 99 % de todas nuestras neuronas), y se puede dividir en dos clases: interneuronas de proyección e interneuronas locales. Estas últimas presentan axones cortos y se encargan de conectar neuronas entre sí en circuitos locales, mientras que las de proyección cuentan con axones más largos para poder transmitir las señales de una región a otra del encéfalo, recorriendo distancias considerables.

Las neuronas sensoriales primarias y motoras se ubican entre el SNP y el SNC, mientras que las interneuronas se encuentran solo en el SNC y se interconectan con otras neuronas.

1.1.5. Comunicación entre las neuronas

Las neuronas forman parte de circuitos neurales que procesan diferente tipo de información. Las conexiones sinápticas tienen lugar fundamentalmente en las regiones ubicadas entre los cuerpos neuronales que se denominan **neuropilo**. De este modo, el neuropilo está constituido por densas marañas de dendritas, terminales axónicas y procesos de las células gliales.

El tejido nervioso es un conjunto de cuerpos neuronales y gliales rodeados por un complejo entramado de prolongaciones celulares que constituyen el neuropilo.

La capacidad de comunicación entre las neuronas se da gracias a la generación y transmisión de señales eléctricas. La potencialidad para originar señales eléctricas se debe a las particulares propiedades que presentan las membranas celulares de las neuronas. Las neuronas utilizan dichas señales eléctricas para comunicarse entre sí, dado que sus membranas son capaces de transformar estas señales de manera que puedan ser transmitidas a otras neuronas. Los contactos

Otros criterios de clasificación de las neuronas

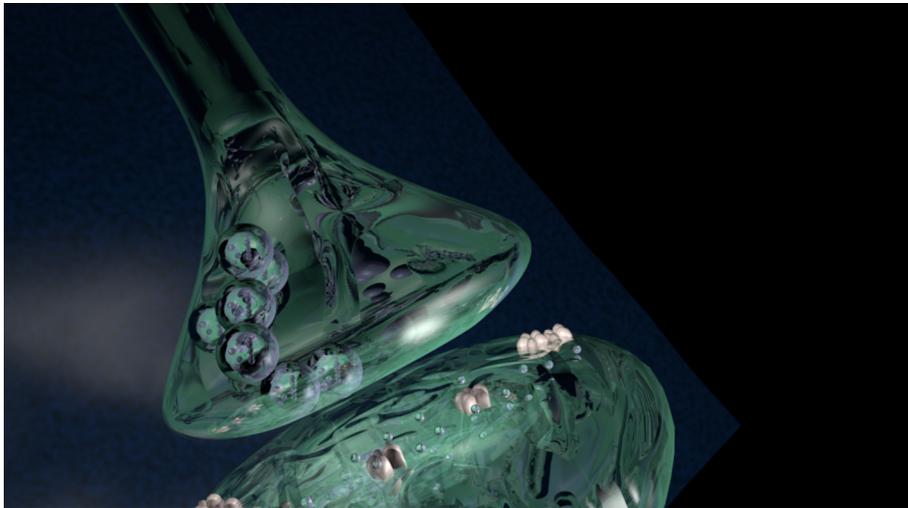
Las neuronas también pueden clasificarse según otros criterios. Por ejemplo, las arborizaciones dendríticas que muestran las neuronas pueden variar bastante de una célula a otra. De este modo, en la corteza cerebral nos podemos encontrar con células estrelladas (cuya arborización dendrítica, como su nombre indica, se extiende de tal forma que su cuerpo recuerda al de una estrella) y con células piramidales (que muestran un conjunto de dendritas apicales y dos conjuntos de dendritas basales que delimitan una forma triangular o de pirámide). Las neuronas también pueden clasificarse en función de la presencia o ausencia de espinas dendríticas, en función de los genes que se expresan o en función del neurotransmisor que utilizan, entre otros criterios.

Ved también

Ver apartado 1.2 «Las células gliales».

funcionales entre las neuronas se denominan **sinapsis** (ved la figura 11). El espacio extracelular que separa físicamente a las dos neuronas que establecen contacto se denomina espacio o **hendidura sináptica**.

Figura 11. Simulación tridimensional de una sinapsis



La figura ilustra en el componente presináptico (elemento superior) una cantidad discreta de vesículas sinápticas listas para ser liberadas. Las vesículas contienen a su vez un paquete de neurotransmisores denominado quantum, que será expulsado al espacio extracelular después de que un potencial de acción invada el terminal sináptico (exocitosis). Una vez liberados, los neurotransmisores se unirán de manera específica a su receptor postsináptico (figura flotante en el elemento inferior de la imagen) y rápidamente serán recapturados o inactivados para iniciar un nuevo ciclo sináptico. Fuente: Fernando Jáuregui Huerta (autor de la imagen). Departamento de Neurociencias. Universidad de Guadalajara.

Gracias a las sinapsis, las neuronas se activan, se inhiben o sufren modificaciones de su actividad. La mayoría de los contactos sinápticos en el sistema nervioso de los mamíferos son de naturaleza química, de modo que se libera una sustancia química, denominada sustancia neurotransmisora, desde el botón axónico de una neurona para que se una en sitios especializados de otra neurona, denominados receptores. Las neuronas que liberan el neurotransmisor se denominan neuronas presinápticas, mientras que las neuronas que reciben la información (es decir, el neurotransmisor se une a ellas en los receptores) se denominan neuronas postsinápticas. Obviamente, las neuronas postsinápticas pueden convertirse en presinápticas si, a su vez, transmiten información a otras (es decir, si liberan la sustancia transmisora desde sus terminales axónicos).

A grandes rasgos, puede afirmarse que cuando una neurona (la neurona presináptica) se activa, libera al exterior (a la hendidura sináptica) una sustancia química. Este neurotransmisor se difunde rápidamente a través de la hendidura sináptica y se une a un receptor de la neurona con la que establece contacto (la neurona postsináptica). La unión entre el neurotransmisor y el receptor es específica, de modo que el primero «encaja» en el segundo como si se tratase de una llave y una cerradura. ¿Qué hacen las llaves al unirse a la cerradura? La respuesta a esta cuestión resulta muy simple: abrir la puerta. Pues en el caso de la neurona postsináptica sucede algo parecido, se abren puertas. En la membrana de las neuronas existen unas proteínas especiales que la atraviesan. En algunos casos la estructura tridimensional de dichas proteínas forma un canal central con una compuerta (estas proteínas se denominan canales iónicos). Dicha compuerta puede estar cerrada. Ocurre que el receptor para la sustancia

A veces los estudiantes preguntan

A veces los estudiantes preguntan: ¿es cierto que el cerebro humano es más complejo que nuestra galaxia? Puede decirse que el encéfalo humano es más complejo que una galaxia repleta de estrellas: se estima que un encéfalo humano adulto contiene entre cien y quinientos trillones de conexiones. Préstese atención, por un momento, a esta descomunal y vasta cuantificación. En 1998, el astrónomo Paul S. Butterworth estimó en cien billones las estrellas de nuestra galaxia. Las últimas estimaciones sobre el número de estrellas en la vía láctea sugieren que podrían existir entre doscientos y cuatrocientos billones. Con trillones de conexiones sinápticas entre las células del encéfalo, las posibilidades son ingentes.

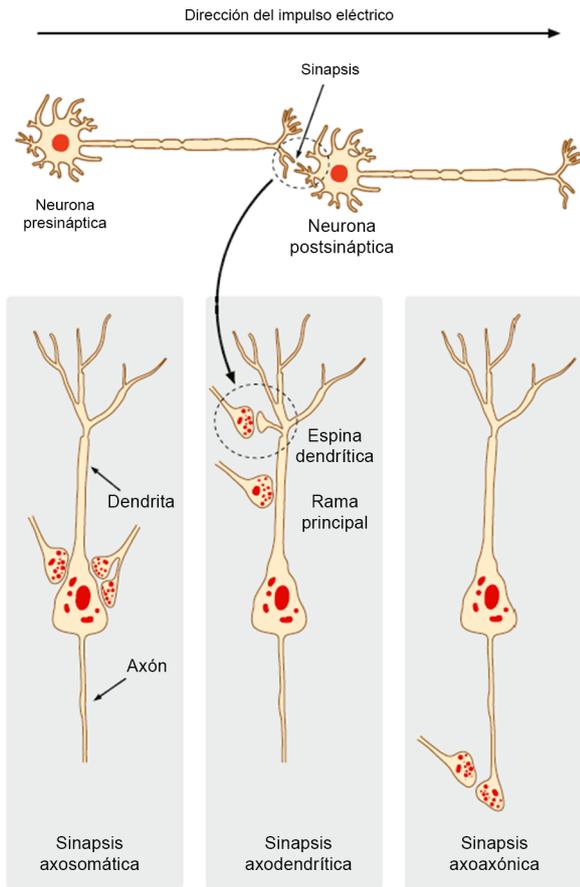
transmisora se encuentra acoplado al canal iónico, de manera que al unirse el neurotransmisor se genera un cambio conformacional de la proteína, lo que permite que el canal se abra y deja paso a unas partículas cargadas eléctricamente denominadas iones. En este caso, se dice que se produce una modificación en la permeabilidad de la membrana postsináptica, como consecuencia de la apertura de un canal iónico y del paso de iones a través de este. ¿Qué implicación funcional puede tener todo esto? Las neuronas mantienen una diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior celular. Esta diferencia de potencial o de carga eléctrica se debe a la diferente distribución de moléculas existente a ambos lados de la membrana neuronal. Las principales moléculas con carga que operarán en el caso de las neuronas son los iones. Aquellos iones con carga positiva se denominan cationes, mientras que los que tienen carga negativa se denominan aniones. La distribución a ambos lados de la membrana de la neurona de las cargas positivas y negativas determinará la carga eléctrica neta tanto del interior como del exterior celular. Esta diferencia de potencial recibe el nombre de potencial de membrana. Cuando una neurona está inactiva, el potencial de membrana se denomina potencial de reposo. En estado de reposo, una neurona prototípica presenta una diferencia de potencial a través de su membrana de aproximadamente 60 o 70 milivoltios (mV). Esta diferencia de potencial refleja una distribución desigual de la carga eléctrica a ambos lados de la membrana, de modo que se concentra un exceso de cargas negativas en el interior celular y un exceso de cargas positivas en el exterior celular, por lo que se dice que el potencial de reposo es negativo (-60 o -70 mV). Volviendo al canal iónico, si este canal deja pasar al interior de la neurona a un ion que tiene una carga positiva (p. ej., el calcio), el interior de la neurona se hace menos negativo (se dice entonces que se despolariza). Si, por el contrario, el ion que pasa al interior a través del canal es un ion con carga negativa (p. ej., el cloro), el interior de la neurona se hace todavía más negativo (se hiperpolariza).

La hiperpolarización hace que la neurona se vuelva todavía más inactiva y sea más difícil que pueda responder y transmitir la información (liberar el neurotransmisor) a la siguiente neurona. La despolarización, por su parte, aumenta la probabilidad de que la neurona responda y pueda transmitir la información a otras neuronas. Si este es el caso, el potencial de membrana adopta un valor diferente, que recibe el nombre de potencial de acción o de impulso nervioso. Estas hiperpolarizaciones y despolarizaciones de la membrana reciben el nombre de potenciales locales. Las hiperpolarizaciones son potenciales locales que se denominan potenciales inhibitorios postsinápticos (PIP), mientras que las despolarizaciones son potenciales locales que se denominan potenciales excitatorios postsinápticos (PEP). El potencial de acción se origina en el segmento del axón que se encuentra próximo al soma (denominado como axónico). Cada neurona tienen un umbral a partir del cual el potencial de membrana se convierte en potencial de acción; dicho umbral se denomina umbral de excitación. El potencial de acción es una rápida inversión del potencial de membrana, de manera que este adopta un valor positivo de aproximadamente +50 mV, siguiendo la ley del todo o nada (se produce o no se produce). ¿Qué es

lo que hace que salten las alarmas y se genere un potencial de acción? Resulta que una misma neurona puede recibir conexiones con cientos de neuronas. Estas conexiones harán que su membrana se haga más negativa (se hiperpolarice) o menos negativa (se despolarice), disminuyendo o aumentando la probabilidad de que se produzca el impulso nervioso, respectivamente. Cuando muchas de estas señales eléctricas tienen lugar en la membrana postsináptica, pueden producir cambios notables en el potencial de membrana. El cono axónico presenta el umbral de excitación más bajo de la neurona, de modo que cuando las señales eléctricas alcanzan esta parte del axón, si la suma total en un mismo momento hace que se sobrepase el umbral de excitación (-55 mV), es entonces cuando se genera un potencial de acción.

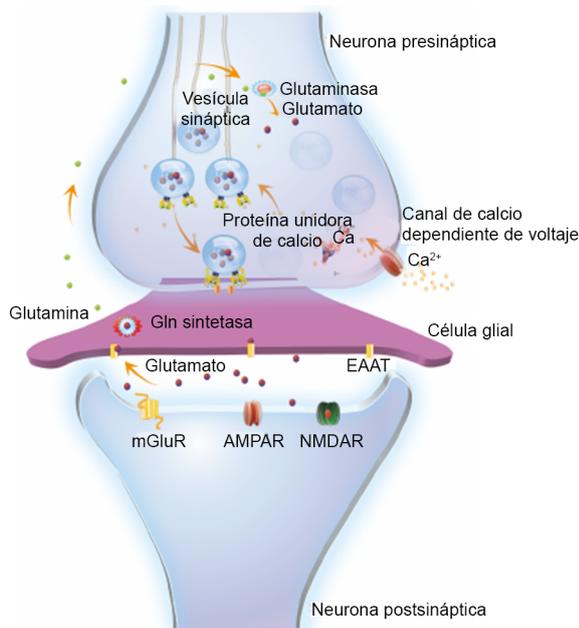
Suponed que una neurona recibe información en sus dendritas a través de varias sinapsis excitatorias (ved las figuras 12 y 13), de modo que el flujo de un ion con carga positiva (p. ej., el sodio) entra en la neurona despolarizando la membrana postsináptica de la región dendrítica (ved la figura 14). La corriente eléctrica (en este caso, un potencial local excitatorio) fluye hacia el cuerpo neuronal hasta llegar al segmento inicial del axón o cono axónico. Si el valor de la despolarización es suficiente para sobrepasar el umbral de excitación de dicha neurona, entonces se pondrá en marcha el potencial de acción. En el cono axónico se produce un proceso de integración neural de las señales excitatorias e inhibitorias que le llegan a la neurona de otras neuronas. La integración, por lo tanto, consiste en un proceso de sumación de todos los potenciales locales que alcanzan el segmento inicial del axón. Este proceso de sumación tiene lugar simultáneamente en los planos espacial y temporal. Dicho de otro modo, se produce una sumación de todos los potenciales locales (excitatorios e inhibitorios) que le llegan al mismo tiempo y lugar a una neurona. Si el resultado de la suma de estos potenciales locales hace que el potencial de membrana en el segmento inicial del axón esté por encima del umbral de excitación, entonces y solo entonces se pone en marcha el potencial de acción.

Figura 12. Tipos de sinapsis



En la parte superior izquierda de la figura se observa una representación esquemática de dos neuronas y del contacto que se establece entre ambas (sinapsis). En la parte inferior derecha de la imagen se representan diferentes tipos de sinapsis en función del lugar de contacto. Sinapsis axosomática: un axón hace contacto sobre el soma de la neurona postsináptica. Las sinapsis de este tipo suelen ser inhibitorias. Sinapsis axodendrítica: un axón establece contacto con una dendrita postsináptica. La sinapsis puede darse en la rama principal de la dendrita o en zonas especializadas de entrada, las espinas dendríticas. Con frecuencia las sinapsis de este tipo son excitadoras. Sinapsis axoaxónica: un axón establece contacto con un axón postsináptico. Las sinapsis de este tipo suelen ser moduladoras de la cantidad de neurotransmisor que liberará el axón postsináptico sobre una tercera neurona.

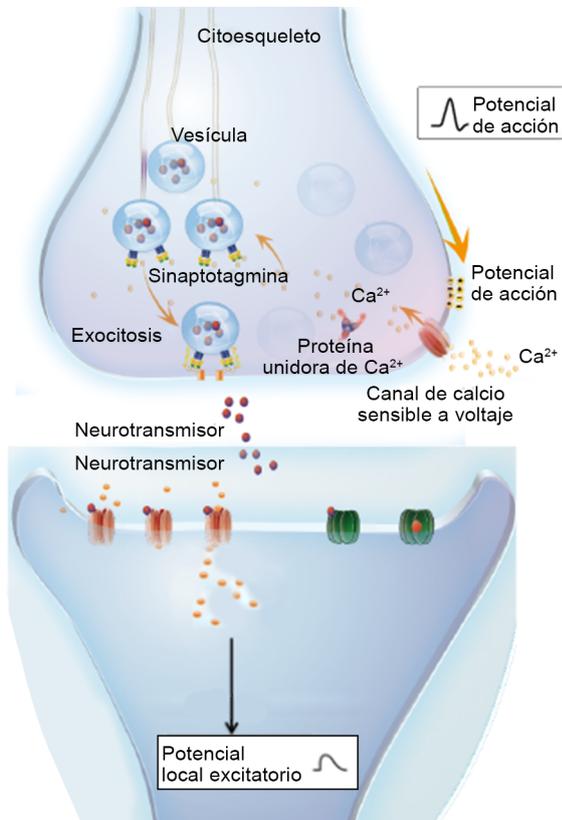
Figura 13. Representación esquemática de una sinapsis glutamatergica y el componente glial (tripartita) de la sinapsis



La sinapsis glutamatergica es uno de los elementos funcionales que mejor ilustran la interacción entre neuronas y células gliales. El glutamato que se libera tras

un estímulo nervioso actúa sobre sus receptores ionotrópicos y metabotrópicos produciendo generalmente excitación en la neurona postsináptica. Dado que las concentraciones excesivas de glutamato en el espacio extracelular pueden ser tóxicas, existen mecanismos que regulan sus concentraciones y moderan de este modo su acción postsináptica. Uno de los mecanismos más importantes para regular las concentraciones extracelulares de glutamato es el sistema de captura localizado en las células gliales. Los astrocitos son particularmente eficientes capturando glutamato, puesto que expresan transportadores específicos que les permiten ingresarlo y posteriormente metabolizarlo y utilizarlo en la formación de glutamina (sustrato que utilizan las neuronas para producir glutamato nuevamente), o entrar en el ciclo del ácido tricarboxílico para servir como fuente energética. Así, los cambios en la actividad glial repercuten en la capacidad excitatoria de las neuronas y viceversa. Fuente: Fernando Jáuregui Huerta (autor de la imagen). Departamento de Neurociencias. Universidad de Guadalajara.

Figura 14. Liberación del neurotransmisor



Cuando el potencial de acción llega hasta el botón terminal, se abren canales iónicos dependientes de voltaje que dejan pasar calcio al interior de la neurona presináptica. El calcio hace que las vesículas sinápticas se fundan con la membrana presináptica y vacíen, de esta forma, su contenido en la hendidura sináptica. La liberación de la sustancia neurotransmisora de la vesícula requiere que cinco iones de calcio se unan a proteínas específicas de las vesículas sinápticas que son sensibles a dicho ion. Las células nerviosas contienen cinco tipos de canales de calcio dependientes de voltaje: canales de tipo L, canales de tipo P/Q, canales de tipo N, canales de tipo R y canales de tipo T. Cada uno de estos tipos se encuentra codificado por diferentes genes o familias de genes y presenta diferentes funciones fisiológicas y propiedades farmacológicas. Todos estos canales, a excepción del canal de tipo T, necesitan una fuerte despolarización del botón terminal para abrirse. El canal de tipo T, por el contrario, se puede activar en respuesta a pequeños cambios en el potencial de membrana. Las vesículas sinápticas liberan el neurotransmisor fusionándose con la membrana neuronal mediante un proceso denominado exocitosis. Después de unos segundos de la fusión de la vesícula, esta se recupera por un proceso denominado endocitosis, manteniéndose las proteínas originales de su membrana e incluyendo otras capturadas del medio externo. Tanto la exocitosis como la endocitosis se encuentran reguladas por diferentes conjuntos de proteínas (sinapsinas, sinaptotagmina, sinaptobrevina, syntaxina, SNAP-25, Rab3, Munc13, Munc18, RIM, etc.). Fuente: F. Jáuregui Huerta (autor de la imagen).

El potencial de acción se propaga a lo largo del axón de la neurona de una manera activa, a través de canales iónicos que se abren y se cierran en función del voltaje (son los denominados canales dependientes de voltaje), de modo que este llega hasta el botón terminal (segmento final del axón). Se ha de tener presente que las moléculas de neurotransmisor se encuentran almacenadas en el interior de vesículas en el botón terminal, esperando a que llegue un potencial de acción para que sean liberadas a la hendidura sináptica. Una vez que el potencial de acción llega al botón terminal, en la membrana de este se abren canales iónicos dependientes de voltaje que dejan pasar calcio dentro del bo-

A veces los estudiantes preguntan

A veces los estudiantes preguntan: ¿es cierto que una neurona puede recibir información de cientos de neuronas? El número de contactos sinápticos que puede recibir una neurona en el sistema nervioso humano puede variar de 1 a 100.000. Esto resulta especialmente importante para determinar la función de una determinada neurona.

tón. El calcio hace que las vesículas sinápticas se fundan con la membrana presináptica y vacíen, de este modo, su contenido en la hendidura sináptica (ved la figura 14).

Bajo circunstancias fisiológicas normales, las neuronas son células que se encuentran anatómicamente y funcionalmente polarizadas, de manera que las señales eléctricas viajan en una única dirección.

Los potenciales de acción son las señales mediante las cuales el cerebro recibe, analiza y transmite la información. El cerebro analiza e interpreta los patrones de estas señales eléctricas y las vías y redes por las que se transmiten para crear, en último término, aspectos como las percepciones que tenemos del mundo exterior o para generar las cogniciones.

1.2. Las células gliales

Hasta el momento se ha analizado qué es una neurona, cuáles son sus partes constitucionales y cómo se comunican entre sí. Se abordarán ahora las células gliales.

Desde un punto de vista morfológico, las células gliales difieren de las neuronas en que no presentan axón ni dendritas. Asimismo, también difieren desde un punto de vista funcional. En este sentido, las células gliales se encargan sobre todo de regular el ambiente interno del sistema nervioso y de ayudar en los procesos de comunicación entre las neuronas. De entrada, puede afirmarse que se trata de células que constituyen el principal soporte estructural de las neuronas, participan activamente durante los procesos de desarrollo y formación del encéfalo, parecen desempeñar un papel importante en el aporte nutricional de las neuronas a través de la circulación sanguínea, participan en los mecanismos de defensa inmunológica y en los procesos de reparación y regeneración nerviosa después de una lesión, participan en el mantenimiento del equilibrio químico en el interior del sistema nervioso, separan y aíslan las células nerviosas, recubren partes de estas para acelerar los procesos de comunicación neuronal, etc.

A pesar de que las neuronas y las células gliales provienen de las mismas células precursoras embrionarias, una diferencia fundamental entre estos tipos de células radica en la excitabilidad eléctrica y en las propiedades de la mem-

Si habéis comprendido

Si habéis comprendido que las neuronas son excitables tanto química como eléctricamente, deberíais ser capaces de entender por qué las membranas neuronales cuentan con proteínas especializadas (canales iónicos y receptores) que se activan ante diferentes sustancias químicas (neurotransmisores) que facilitan el flujo de iones específicos, redistribuyendo las cargas y generando corrientes eléctricas que alteran el voltaje a lo largo de la membrana. Asimismo, deberíais entender que dichos cambios pueden producir una onda de despolarización en forma de potencial de acción que se conduce de manera activa a lo largo del axón, constituyendo la señal fundamental que viaja dentro de una neurona y permitiendo la liberación de una sustancia química (neurotransmisor) que sea capaz de activar a proteínas especializadas (canales iónicos y receptores) de las membranas de otras neuronas.

A veces los estudiantes preguntan

A veces los estudiantes preguntan: ¿es cierto que hay más células gliales que neuronas en el sistema nervioso? Durante muchos años se ha creído que las células gliales son las células que se encuentran en mayor proporción en el tejido nervioso. Los primeros estudios estimaban que en el sistema nervioso humano había diez veces más células gliales que neuronas. No obstante, en los estudios más recientes se ha podido comprobar que el número de neuronas y de células gliales es similar en el sistema nervioso humano.

brana. De este modo, las neuronas son capaces de responder a una estimulación externa generando una respuesta a modo de potencial de acción, capaz de propagarse a través de una red neural. Las células gliales son incapaces de generar un potencial de acción en su membrana plasmática. No obstante, se ha de tener presente que no todas las neuronas generan potenciales de acción y que algunas células gliales pueden participar en los mecanismos eléctricos y químicos de comunicación y señalización que sirven para transmitir la información (p. ej., se ha podido comprobar que pueden expresar canales dependientes de voltaje en sus membranas, así como receptores para neurotransmisores). Diferentes experimentos han demostrado que, tanto en regiones centrales como en regiones periféricas, la actividad de las neuronas es capaz de inducir corrientes en la membrana y/o señales citosólicas de calcio en las células gliales que se encuentran localizadas cerca de los contactos entre las neuronas. Además, las células gliales también envían señales a las neuronas, ya que son capaces de liberar sustancias neurotransmisoras como, por ejemplo, el glutamato y el adenosintrifosfato (ATP).

Las células gliales constituyen un grupo de células de naturaleza muy diversa. En el SNC dentro de las células gliales podemos distinguir a los astrocitos, a los oligodendrocitos y a las células de microglía, entre otras. En el SNP nos encontramos con células de Schwann y otras células derivadas de estas (ved la tabla 3 y la figura 15).

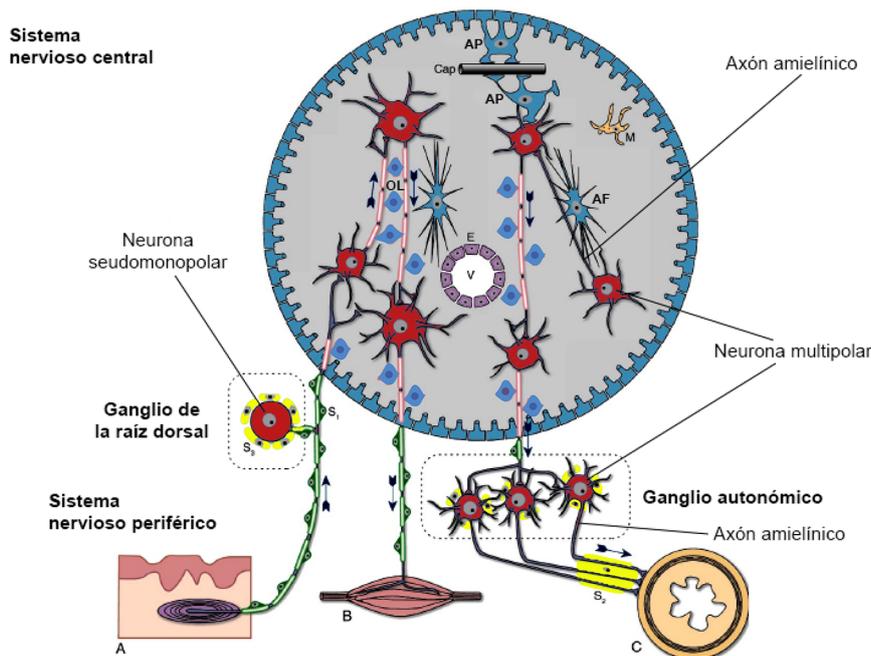
El término *glía*

El término *glía* proviene del griego y significa 'pegamento'. Este término fue introducido por el patólogo Rudolf Ludwig Karl Virchow, quien caracterizó a este tipo de células como una especie de pegamento neural, dado que para este médico prusiano las células gliales eran más bien elementos estáticos cuya función principal era la de proporcionar soporte estructural a las neuronas.

Tabla 3. Tipos celulares en el SNP

Tipos celulares	Ubicación y partes de las células que se ubican en el SNP	Aspectos funcionales
Células de Schwann	Se encuentran asociadas a los axones de las neuronas del SNP y a los cuerpos de las neuronas de los ganglios autonómicos y de la raíz dorsal (células satélite).	Mielinización de axones del SNP, envoltura de axones amielínicos, células satélite.
Neuronas del sistema nervioso autónomo	Los axones de las neuronas preganglionares (el soma está en el SNC) y los cuerpos y procesos de las neuronas posganglionares.	Control de la actividad visceral.
Neuronas sensoriales	Cuerpos y procesos de las neuronas sensoriales (los botones terminales establecen sinapsis con neuronas en el SNC).	Conducen la información desde la periferia hasta el SNC (fibras aferentes al SNC).
Neuronas motoras	Los axones de las motoneuronas (el soma se localiza en el SNC).	Conducen información desde el SNC hasta la periferia (fibras eferentes del SNC).

Figura 15. Resumen de las células del SNC y del SNP



En la figura puede observarse cómo los astrocitos protoplasmáticos (AP) se ubican en la sustancia gris del SNC y forman una membrana que recubre la superficie del SNC separándolo del SNP. Asimismo, los AP establecen sus pies terminales hacia los capilares (Cap) y hacia las neuronas. Por otro lado, los astrocitos fibrosos (AF) se encuentran en la sustancia blanca del SNC intercalándose con los axones de las neuronas. Los oligodendrocitos (OL) mielinizan los axones del SNC. En el SNC también podemos encontrar células de microglía (M). Estas células desempeñan un importante papel en la fagocitosis y en las respuestas inflamatorias, en tanto que son células inmunocompetentes. El SNC se desarrolla a partir del tubo neural. La cavidad de dicho tubo persiste en el SNC adulto conformando el sistema ventricular (V) con un revestimiento epitelial de células ependimales (E) que limitan sus paredes. En algunas localizaciones, las células ependimales se han especializado como epitelio secretor para producir el líquido cefalorraquídeo. Las neuronas que observamos dentro del SNC son morfológicamente multipolares y funcionalmente son interneuronas (locales y de proyección). En el SNP nos encontramos con células de Schwann y sus variantes: se puede observar en la figura células de Schwann que mielinizan axones del SNP (S1), células de Schwann que envuelven a los axones amielínicos (S2) y, por último, células de Schwann que rodean como células satélite los cuerpos de las neuronas sensoriales que se ubican en el ganglio de la raíz dorsal y de las neuronas autonómicas que se encuentran en el ganglio autónomo (S3). Con relación a las neuronas y a las partes de las neuronas que encontramos en el SNP, en la figura se muestra una célula sensorial pseudomonopolar que recoge información de un receptor somatosensorial de la piel (corpúsculo de Pacini). El cuerpo de dicha célula sensorial se ubica en el ganglio de la raíz dorsal y se encuentra rodeado por células satélite. Los botones terminales de la neurona sensorial llegan al SNC para establecer sinapsis con neuronas multipolares. También se puede observar en el SNP el axón de la neurona motora (el soma y las dendritas de dicha neurona están en el SNC) que inerva un músculo estriado. Por último, se representan en la figura tres neuronas multipolares cuyo soma se ubica en un ganglio autónomo y sus axones amielínicos son enviados a la musculatura lisa y a las glándulas. La dirección del flujo de la información queda representada por las flechas. Fuente: Imagen modificada de Krstic RV (1985).

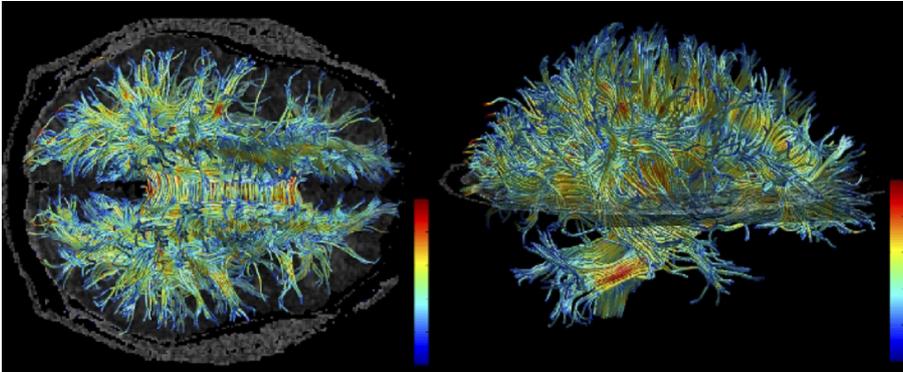
Las células gliales tradicionalmente se han relacionado con el soporte estructural del tejido nervioso y con el equilibrio químico, pero hoy se sabe que desempeñan funciones mucho más complejas, como, por ejemplo, ayudar en los procesos de comunicación entre las neuronas y participar en la maquinaria implicada en los procesos de plasticidad cerebral y en el funcionamiento cognitivo.

1.3. Principios básicos de la organización del sistema nervioso

Por lo general, resulta fácil distinguir en el SNC la sustancia gris de la sustancia blanca. La sustancia gris corresponde fundamentalmente a las zonas del sistema nervioso donde predominan los somas neuronales y las dendritas, mientras que la sustancia blanca corresponde a las zonas donde predominan las proyecciones axónicas (ved la figura 16). El lector se podría estar preguntando por la razón de que los axones tengan una apariencia blanquecina, mientras que las dendritas y los somas carecen de ella. Tal como hemos comentado en el apartado anterior, la mayoría de los axones se encuentran envueltos por vainas

de mielina. Esta, que es de naturaleza lipídica, le proporciona el color blanco brillante característico (de hecho, esta envoltura está constituida por células gliales que se enrollan a modo de «capas de una cebolla» a lo largo del axón).

Figura 16. Imagen de resonancia magnética que muestra la sustancia blanca del encéfalo



En la sustancia blanca del SNC predominan los axones. Los vóxeles de sustancia blanca se han coloreado de acuerdo con sus valores de anisotropía fraccional (donde el azul muestra una baja anisotropía y el rojo una alta anisotropía). Fuente: Reproducida con autorización de Kubicki et al. (2007).

Los somas de las neuronas y los axones se encuentran ampliamente segregados dentro del sistema nervioso.

Dentro de la **sustancia gris** podemos observar los núcleos, que son grupos funcionalmente relacionados de somas celulares en el SNC. Cuando nos referimos, por ejemplo, a la superficie cortical hablamos de áreas funcionalmente homogéneas. También en el SNC encontramos diferentes grupos de cuerpos neuronales en forma de columnas funcionales (perpendiculares en la corteza cerebral y longitudinales en la médula espinal). Otro nivel de organización en el SNC son las capas constituidas por grupos celulares funcionalmente relacionados y orientados en un eje paralelo al área donde se encuentran ubicadas. Tal como veremos más adelante, la corteza cerebral está compuesta por seis capas celulares claramente diferenciadas dispuestas en paralelo. En el SNP, los somas celulares se ubican en ganglios.

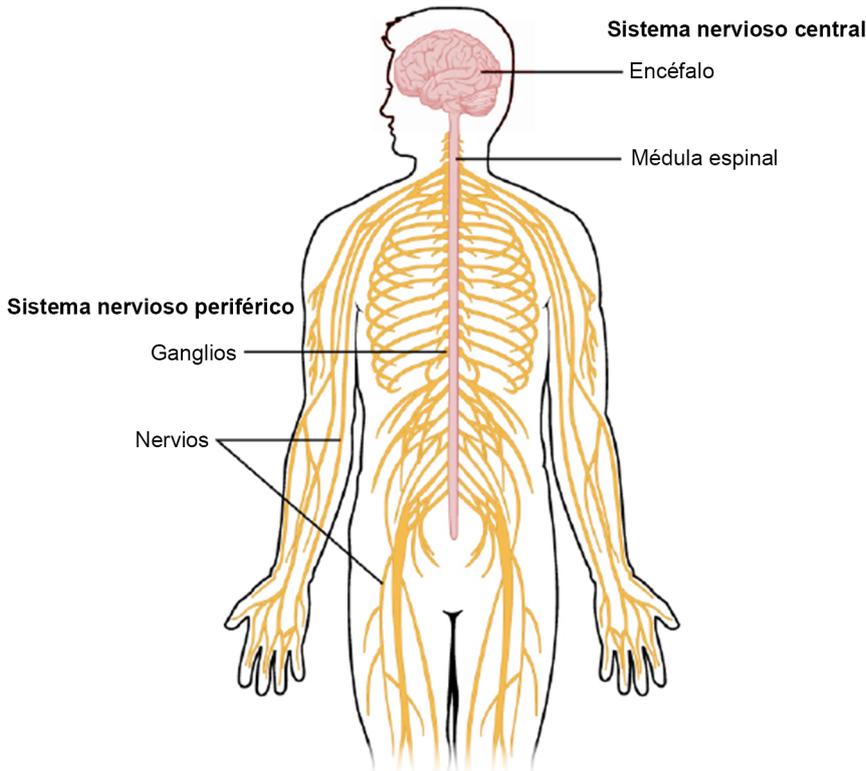
Por lo que se refiere a la **sustancia blanca**, en el SNC podemos distinguir los haces, los fascículos, los tractos, los lemniscos (axones que siguen una estructura paralela y asociados funcionalmente) y los cordones o sistemas (grupo de diferentes fascículos u haces paralelos). En el SNP hablamos de axones paralelos que constituyen los nervios espinales y craneales.

1.3.1. Principales divisiones del sistema nervioso

En líneas generales, podemos dividir el sistema nervioso en dos partes claramente diferenciadas: el SNC y el SNP.

El SNC está organizado de manera simétrica y está compuesto por encéfalo y médula espinal (ved la figura 17).

Figura 17. Representación del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico



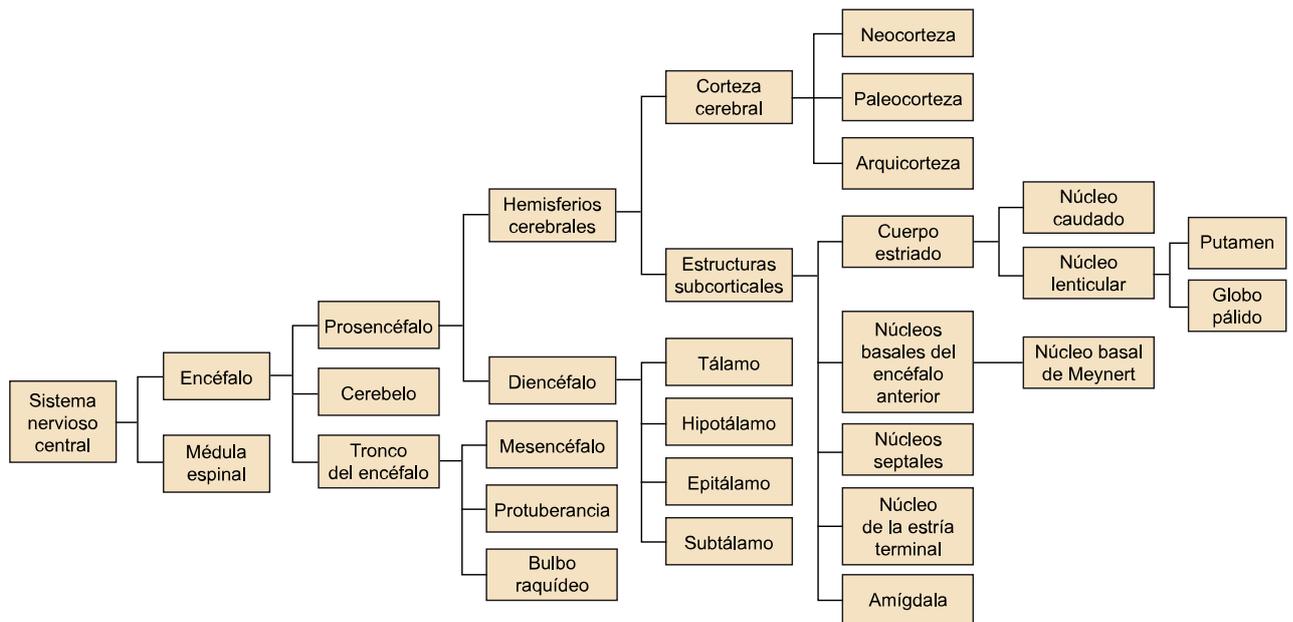
Si habéis comprendido

Si habéis comprendido qué significa tener un plan corporal con simetría bilateral, deberíais ser capaces de entender por qué el SNC se encuentra organizado de forma simétrica de manera que la parte derecha y la izquierda contienen las mismas estructuras.

Fuente: Imagen por cortesía de OpenStax College. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>.

El encéfalo, por su parte, se puede dividir en prosencéfalo, cerebelo y tronco del encéfalo. Este último se divide en mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo, mientras que el prosencéfalo (o también denominado encéfalo anterior) incluye las dos divisiones que se ubican en una posición más rostral: los hemisferios cerebrales y el diencefalo (ved la figura 18).

Figura 18. Principales subdivisiones dentro del sistema nervioso central



El diencéfalo presenta una ubicación central en el prosencéfalo dado que se encuentra cubierto dorsal y lateralmente por los hemisferios cerebrales. Con relación al sistema ventricular, el diencéfalo se posiciona debajo de los ventrículos laterales y alrededor del tercero, extendiéndose en sentido antero-posterior desde el agujero interventricular (de Monro) y el límite del tercer ventrículo (la lámina terminal) hasta el tronco del encéfalo (mesencéfalo). En el próximo apartado estudiaremos sus dos componentes principales: el tálamo y el hipotálamo.

Los hemisferios cerebrales, por su parte, se pueden dividir en corteza cerebral y estructuras subcorticales (ved la figura 18). Con relación a la corteza cerebral, esta se encuentra constituida por capas celulares dispuestas de manera horizontal. No todas las regiones de la corteza cerebral presentan la misma disposición citoarquitectónica. En general, se distinguen tres tipos de corteza: la neocorteza, la paleocorteza y la arquicorteza. Si se mira la superficie de un cerebro, la mayor parte de la corteza que se observa es neocorteza, es decir, aquella que aparece en etapas más tardías de la evolución filogenética del sistema nervioso. La paleocorteza cubre partes restringidas de la base del telencéfalo, mientras que la arquicorteza está conformada por regiones del sistema límbico, como el hipocampo.

A veces los estudiantes preguntan

A veces los estudiantes preguntan: ¿cuántas neuronas hay en la corteza cerebral? Son sorprendentes los datos derivados de la cuantificación de la corteza cerebral, ya que se estima que la sustancia gris de los hemisferios cerebrales contiene aproximadamente veinticinco billones de neuronas, interconectadas por más de cien mil kilómetros de axones y estableciendo en torno a 10^{14} contactos sinápticos. De este modo, se estima que en un milímetro cúbico de sustancia gris cortical podemos encontrar con unas cincuenta mil neuronas.

Dentro de la **neocorteza**, podemos encontrar neuronas que se encargan del procesamiento de la información que nos llega de los sentidos (**áreas sensoriales**). Asimismo, también encontramos neuronas que planifican, programan y envían las órdenes para llevar a cabo el movimiento voluntario de los músculos de nuestro cuerpo (**áreas motoras**). Además de ello, existen las **áreas de asociación**, que ponen en marcha una integración de nivel superior al procesamiento que llevan a cabo las áreas sensoriales y motoras, por lo que se convierten en el nexo de unión entre la neocorteza motora y la sensorial. Se trata de áreas que modifican su respuesta en función de diferentes circunstancias y que se han relacionado con las funciones cognitivas superiores, como la atención, el lenguaje, el razonamiento o la toma de decisiones. Por otro lado, las neuronas que forman parte de la **paleocorteza** y **arquicorteza** se ubican en el lóbulo temporal medial y resultan de cardinal importancia para la consolidación de la memoria.

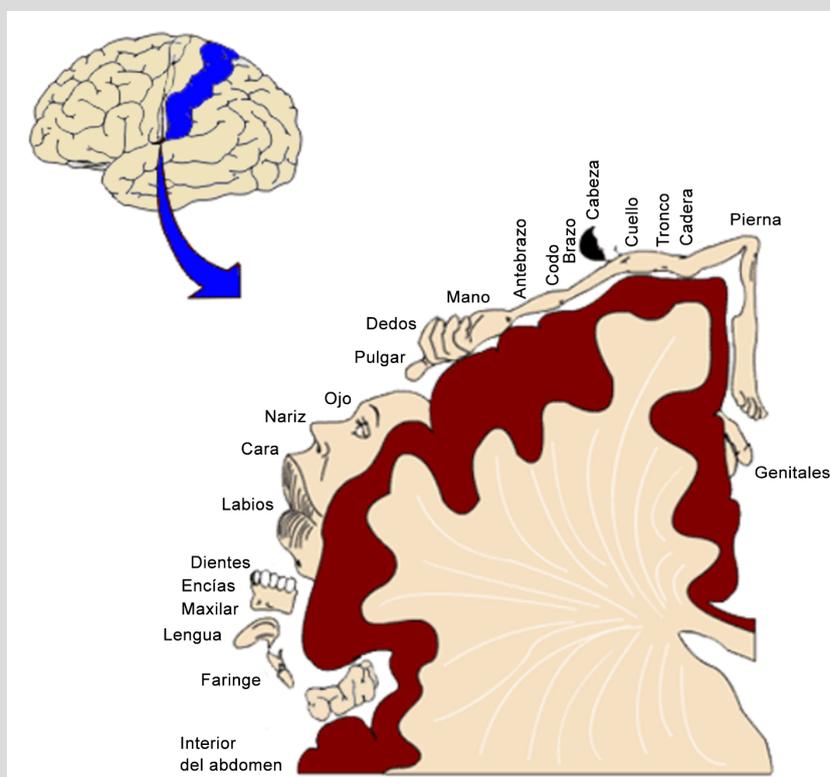
Puedo ver con mi lengua

«La suave y cálida brisa marina acariciaba la piel de María y le inducía una placentera y reconfortante sensación que evocaba recuerdos de su más tierna infancia, cuando pasaba los veranos con sus padres en la playa de San Sebastián». Esta podría ser la forma de comenzar una novela, en la que nos imaginamos a la protagonista, María, tumbada en la playa, tomando el sol en un día no excesivamente cálido, recibiendo en su cuerpo la estimulación de una agradable brisa y experimentando una amalgama de olores provenientes del agua del Cantábrico. La información que recibe María por el choque de la brisa sobre su propia piel es detectada por receptores especializados que responden a cambios mecánicos en la superficie del cuerpo y es enviada hacia el sistema nervioso central. Lo mismo ocurre cuando alguien nos acaricia una mano o

cuando algo nos toca en la espalda para avisarnos. En nuestra piel tenemos receptores especializados que no solo detectan las caricias o el contacto de estímulos sobre nuestra piel, sino que también nos pueden informar de la temperatura e incluso de los elementos nocivos que generan una percepción de dolor.

Toda la información que recibimos en la superficie de nuestro cuerpo es enviada a través de diferentes conexiones a la neocorteza¹. Esta es una fina lámina de neuronas con sus interconexiones que forma una capa de pocos milímetros de grosor, que cubre la superficie irregular de los hemisferios cerebrales. En la neocorteza, diferentes poblaciones de neuronas se encargan de procesar la información sensorial que llega de diferentes partes de nuestro cuerpo. Si nos fijamos en uno de los múltiples dibujos o imágenes existentes de la región de la neocorteza que se encarga de procesar la información sensorial, podremos observar que se representan las diferentes partes del cuerpo en la corteza de tal modo que no guardan las mismas proporciones que en el cuerpo (ved la figura 19). Hay una gran desproporción, por lo que el tamaño del área cortical dedicada a una determinada región del cuerpo no obedece a su tamaño real, sino que depende de la importancia funcional de esta parte y de la necesidad de precisión en lo relativo a la sensibilidad de esa zona.

Figura 19. Esquema de la disposición topográfica de la corteza responsable de procesar la información del tacto, la temperatura y el dolor, la denominada corteza somatosensorial primaria



En la década de 1930, Wilder Penfield llevó a cabo un análisis de la corteza de diferentes pacientes que iban a someterse a cirugía cerebral. Este neurocirujano descubrió que la región de la corteza que procesaba la información sensorial y la región que se encargaba de poner en marcha los órdenes motoras se organizaban de una forma topográfica, como si se tratara de mapas. Lo que hizo Penfield fue registrar la actividad eléctrica que mostraba la corteza tras la estimulación mecánica de diferentes zonas del cuerpo. Asimismo, estimuló eléctricamente diferentes zonas de la corteza somatosensorial y analizó las sensaciones táctiles que provocaba dicha estimulación en diferentes zonas del cuerpo. Fuente: Adaptado de Penfield y Rasmussen (1950).

En definitiva, en la región de la neocorteza cerebral que se encarga de procesar la información sensorial que recibimos de las diferentes partes de nuestro cuerpo, podemos representar un mapa de estas². Dicho mapa resulta muy desproporcionado, ya que la extensión del cuerpo no se encuentra equitativamente representada, dado que es más grande para aquellas regiones de nuestra piel que desempeñan una función crítica en la discriminación táctil y de las que necesitamos obtener una cantidad ingente de información sensorial de gran precisión para posibilitar un control exacto de su movilidad.

Seguro que el lector tiene presente que no todas las partes de su cuerpo tienen la misma sensibilidad sensorial. Las yemas de nuestros dedos o nuestros labios presentan una capacidad muy alta de discriminación sensorial. Por ello, cuando besamos otros labios o cuando acariciamos otra piel con nuestros dedos somos capaces de experimentar sensaciones muy ricas en cuanto a estimulación sensorial se refiere. Lo

mismo ocurre con el movimiento. No es la misma precisión necesaria para llevar a cabo el movimiento de nuestros dedos cuando tocamos un piano o una guitarra que el movimiento que podemos inferir a nuestro tronco para girarnos noventa grados. Invito al lector a llevar a cabo un pequeño experimento de discriminación sensorial. Pídele a alguien que te vaya tocando la espalda con varios dedos de su mano, de tal modo que entre los dedos no exista una separación superior a dos centímetros y las puntas de todos los dedos toquen al mismo tiempo la superficie de su espalda. Pídele a la persona que vaya variando aleatoriamente el número de dedos que tocarán su espalda e intenta adivinar cuántos son después de cada prueba. Lo que seguramente sorprenderá al lector es que en muchas de las ocasiones percibirá un solo dedo aun cuando le estén tocando con dos o tres dedos. Si este mismo experimento lo lleváramos a cabo en otra parte de nuestro cuerpo con mayor capacidad de discriminación sensorial, la detección de los dedos sería más certera.

La representación desmedida en la corteza sensorial de las distintas regiones de nuestro cuerpo se encuentra proporcionalmente relacionada a la densidad de las conexiones sensoriales que recibe de cada una de ellas. Las regiones que presentan mayor capacidad de discriminación sensorial, en términos generales, envían mayor cantidad de información que aquellas con baja resolución. No obstante, hemos de tener presente que el espacio que ocupa una parte del cuerpo en la corteza no es inmutable o estático. Además, tampoco se explica únicamente por la densidad de las conexiones sensoriales que recibe. Si una parte del cuerpo no se puede utilizar, su representación cortical disminuye de tamaño, y también a la inversa. Por este motivo, el tamaño de la representación cortical puede variar en función del uso y de la experiencia. Lo mismo ocurre en caso de lesiones. Cuando hay una lesión en alguna de las vías o los sistemas que llevan la información a la corteza, la región que queda desprovista de entrada de información pasa a ocuparse de procesar la información de otras regiones que sí que envían información a la corteza sensorial. Por ejemplo, en un experimento clásico Pons y colaboradores (1991) analizaron la corteza que recibía información sensorial en macacos adultos. Diez años antes de la evaluación habían seccionado las conexiones sensoriales que llegaban a la corteza provenientes del brazo. Estos autores demostraron que la representación en la corteza de la cara se había dilatado claramente ensanchándose hacia la región de la corteza que se encargaba de recibir la información del brazo. De igual modo, a principios de los años noventa, Kaas y colaboradores pusieron de manifiesto la reorganización de la corteza visual de los animales adultos después de una lesión en la retina, de manera que las regiones de la corteza que recibían la información de la zona de la retina lesionada procesaban ahora la información de las zonas de la retina contiguas a las lesionadas. Asimismo, Jenkins y Merzenich, a finales de los ochenta, le quitaron a un macaco adulto la región de la corteza sensorial que recibía la información sensorial de la palma de la mano. Estos investigadores observaron que tiempo después de la lesión las neuronas contiguas a la región extirpada recibían ahora información de la palma de la mano.

Estos son algunos de los ejemplos que podemos encontrarnos en la literatura científica sobre la reorganización de la corteza sensorial después de una lesión del tejido. No obstante, la experiencia también desempeña un papel crítico. Imaginemos una persona ciega que comienza a leer textos en Braille. A medida que va incrementando su experiencia con este método de lectura, su capacidad de discriminación a través de las yemas de los dedos aumenta notablemente, de manera que termina por ser capaz de leer páginas escritas con este sistema.

En la corteza que recibe la información sensorial de las diferentes zonas de nuestro cuerpo, la región que ocupa la mano o el área que ocupa la cara es similar a la superficie cortical ocupada por el tórax y los brazos. Si analizamos de una manera específica la región ocupada por la mano, podemos observar que un 30 % aproximadamente corresponde al dedo pulgar. Si hacemos lo mismo con la cara, el 30 % del área responde al contacto de los labios. En definitiva, tal como hemos ido viendo a lo largo del apartado, se da una representación en la corteza muy desproporcionada con relación a la superficie real de nuestra piel. Esta desproporción responde a importantes implicaciones de tipo funcional. De este modo, las regiones de nuestro cuerpo que requieran gran cantidad de conexiones y que proporcionen información detallada necesaria para llevar a cabo ciertas funciones contarán con más superficie cortical. No es de extrañar, por lo tanto, que las manos, que se encuentran implicadas en la manipulación y el reconocimiento de los objetos, la piel de la cara, que resulta importante para la expresión facial, y los labios y la lengua, que se encuentran relacionados con el habla, queden representados en grandes áreas de la corteza, ya que la manipulación, la expresión facial y el habla constituyen funciones de gran importancia para nuestra especie.

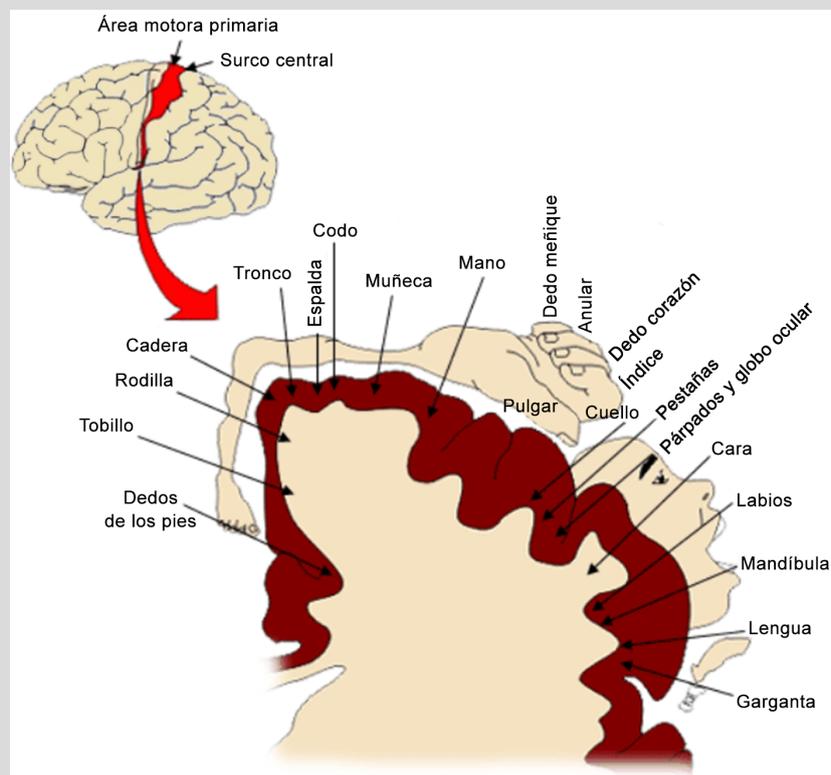
Por consiguiente, los mapas de la corteza sensorial no representan el cuerpo en proporción real. Las zonas con mayor representación cortical son aquellas partes del cuerpo que desempeñan un papel fundamental en la discriminación táctil y de las

que se debe tener información sensorial precisa. Lo mismo ocurre con la corteza motora. En ella se da una representación desproporcionada de las diferentes regiones del cuerpo.

La visión, la audición y los receptores situados en la superficie corporal informan de la situación de los objetos en el espacio y de nuestro cuerpo con respecto a estos. La musculatura y las articulaciones, así como nuestro sentido del equilibrio (el sistema vestibular), nos informan de la longitud y tensión de los músculos y de la posición del cuerpo con relación al espacio. El sistema motor utiliza esta información para seleccionar la respuesta apropiada y para llevar a cabo los ajustes necesarios mientras se realiza el movimiento. Las órdenes motoras se elaboran en la corteza motora y llegan a las neuronas, que se encargarán de enviar la información a los músculos por medio de diferentes vías de conexión. Si queremos mover un dedo de la mano, primero se deberá planificar el movimiento en la corteza con respecto a qué vamos a mover, cómo y cuándo se llevará a cabo ese movimiento. Después se enviará desde la corteza la orden de movimiento y se codificará la fuerza de la contracción muscular y la dirección de los movimientos durante su ejecución.

El mapa motor representado en la neocorteza motora también resulta desproporcionado, como el mapa de la corteza somatosensorial (ved la figura 20). De esta manera, la musculatura utilizada en tareas que requieren un control muy fino ocupa mucho más espacio que la representación de la musculatura que requiere un control motor relativamente menos preciso.

Figura 20. Organización topográfica de la corteza motora primaria



Fuente: Adaptado de Penfield y Rasmussen (1950).

Al igual que sucedía con la corteza sensorial, la representación tampoco es fija ni inmutable, puede variar con la experiencia o después de una lesión del tejido. En los años noventa, Sanes y colaboradores seccionaron las neuronas motoras que controlan los músculos de los bigotes de la rata³. Tiempo después de la intervención, cuando se activaba la región de la corteza motora que antes de la lesión provocaba el movimiento de los bigotes ahora inducía el movimiento de la cara.

Imaginad a un paciente que ha sufrido un accidente cerebrovascular. Durante unos breves momentos su cerebro se ha quedado sin oxígeno y eso ha dañado la región de la corteza sensorial responsable de recibir y procesar la información proveniente del brazo izquierdo. Para llevar a cabo un movimiento determinado, necesitamos recibir información sensorial sobre la posición del cuerpo con relación al espacio, el estiramiento de nuestros músculos, la situación de nuestras articulaciones, etc. Este paciente, después del episodio, es incapaz de mover su brazo izquierdo debido a que no recibe la información sensorial necesaria para llevar a cabo el movimiento. Para

intentar solventar este grave problema clínico, el equipo de Edward Taub puso en marcha un procedimiento experimental en monos hace más de treinta años. La investigación consistía en seccionar los nervios sensoriales que llevan la información de uno de los brazos del primate y en inmovilizar con un cabestrillo el brazo intacto. La hipótesis de Taub era que los pacientes que habían sufrido este tipo de episodios no se recuperaban debido a que utilizaban el brazo intacto, lo que imposibilitaba la aparición de los mecanismos plásticos que reorganizarían funcionalmente el sistema. Y así fue, los monos terminaron moviendo los brazos a los que se les habían seccionado los nervios que llevaban la información sensorial hacia la corteza. Este hallazgo sugería la presencia de programas motores autónomos en el cerebro, preparados para poner en marcha de manera voluntaria los movimientos del brazo desdiferenciado. Si no hubiera plasticidad en el cerebro, la reorganización funcional de la corteza sensorial y motora sería difícilmente explicable.

⁽¹⁾Este tipo de organización implica que la neocorteza se organiza a semejanza del cuerpo. Esto conlleva que regiones que suelen trabajar de manera conjunta se encuentren en una ubicación más cercana en el cerebro, de modo que la información no tiene que recorrer distancias amplias.

⁽²⁾Es lo que se conoce como una organización somatotópica de la corteza cerebral.

⁽³⁾Se trata de las denominadas vibrisas.

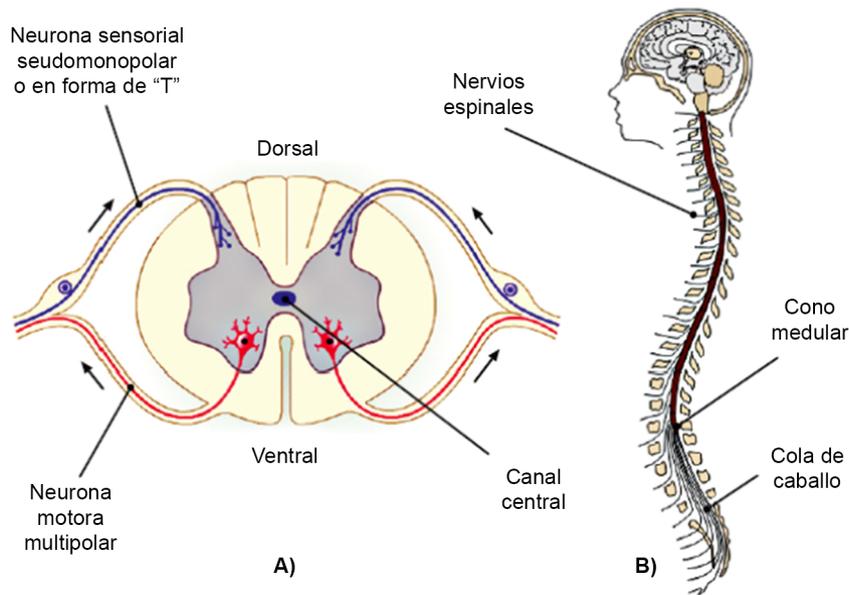
Por lo que se refiere a las estructuras subcorticales, estas se ubican inmersas en la sustancia blanca por debajo de la corteza cerebral (tal como indica su nombre) y dispuestas circundando el diencefalo y alrededor de los ventrículos laterales. Dentro de las estructuras subcorticales destaca el cuerpo estriado, que abarca el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido. El putamen y el globo pálido conforman el núcleo lenticular, mientras que los núcleos caudado y putamen constituyen el neostriado (el globo pálido corresponde al paleostriado). De manera añadida al cuerpo estriado, en la porción ventral de los hemisferios encontramos los núcleos basales del encéfalo anterior. De entre todos estos núcleos, merece especial mención el núcleo basal de Meynert por su relación con la memoria, el sistema de neurotransmisión colinérgico y la enfermedad de Alzheimer. Otras estructuras subcorticales (ved la figura 18) son la amígdala (localizada en el interior del lóbulo temporal), los núcleos septales (ubicados en la cara medial del ventrículo lateral, adyacentes al fórnix) y el núcleo de la estría terminal (ubicado en la región ventral del ventrículo lateral).

Desde un punto de vista anatómico, el SNP está compuesto fundamentalmente por los ganglios y los nervios craneales y espinales, que se imbuyen en casi todas las partes del cuerpo transportando información hacia el SNC y llevando la proveniente de este hacia la periferia. Los nervios espinales tienen dos componentes claramente diferenciados: por una parte, el componente aferente, que envía la información sensorial de los receptores distribuidos en la piel, músculos, articulaciones y órganos internos hacia el SNC, y por otra, el componente eferente, que transmite la información elaborada en el SNC a los mecanismos eferentes, como músculos y glándulas. El soma de las neuronas sensoriales se localiza en el ganglio de la raíz dorsal, mientras que el soma de las neuronas eferentes se localiza en la propia médula espinal (ved la figura 21). Un esquema conceptual similar se puede extrapolar a la organización de los nervios craneales.

A veces los estudiantes preguntan

A veces los estudiantes preguntan: ¿es verdad que la experiencia puede modificar la forma de trabajar de nuestro cerebro? El arquitecto, pintor y escritor italiano Giorgio Vasari (1515-1574) recoge en su célebre obra *Vida de los mejores arquitectos, pintores y escultores italianos* una colección extensa de biografías de diferentes artistas italianos. En esta obra Vasari explica cómo Miguel Ángel llevó a cabo la realización del techo de la Capilla Sixtina durante casi dos años seguidos de pintura: «El trabajo se llevaba a cabo en condiciones muy fatigosas, dado que Miguel Ángel tenía que estar de pie con la cabeza tendida hacia atrás, y su vista se debilitó de tal modo que durante varios meses solo fue capaz de leer y mirar sus bocetos en dicha posición». Esta narración constituye un claro ejemplo de cómo la experiencia puede llevar a inducir una reorganización del cerebro adulto.

Figura 21. Nervio espinal y médula espinal

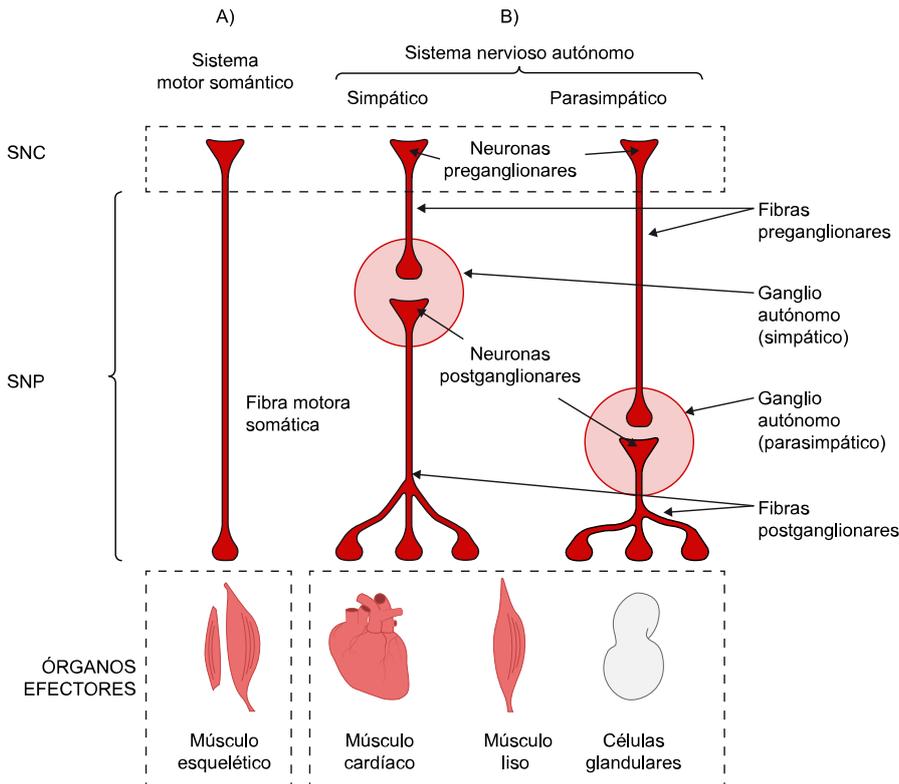


A) Nervio espinal con los aferentes sensoriales y los eferentes motores. La neurona sensorial que llega a la médula espinal tiene el soma localizado en un ganglio que queda posicionado cerca de la propia médula, el ganglio de la raíz dorsal. Esta neurona sensorial establecerá sinapsis con interneuronas de la sustancia gris de la médula espinal y con neuronas motoras que abandonaron la médula para formar parte del nervio espinal y poder inervar el músculo diana. B) Médula espinal en relación con los nervios espinales.

Desde un punto de vista funcional, es importante tener claro que el SNP tiene dos componentes principales. Por un lado, el sistema nervioso autónomo (SNA) y, por otro, el sistema nervioso somático (SNS).

En términos generales, podemos resumir que el SNS nos permite interactuar con el entorno, mientras que el SNA nos permite interactuar con el interior del organismo. Para poder interactuar con el entorno necesitamos recibir información de este. La información la recibimos a través de los órganos de los sentidos. Asimismo, toda interacción implica una respuesta y en el caso del SNS la respuesta está vinculada al control motor voluntario, que es la que nos permite desplegar una serie de acciones hacia el entorno (ved la figura 22A). De esta manera, el SNS recoge la información sensorial, mediante neuronas sensoriales cuyo soma se localiza en ganglios cercanos a la médula espinal y al tronco del encéfalo, de los diferentes receptores dispersos por la superficie del cuerpo, los órganos de los sentidos y la musculatura. Asimismo, el sistema nervioso somático también proyecta los axones de las neuronas motoras, cuyo soma se localiza en el SNC, para inervar la musculatura esquelética.

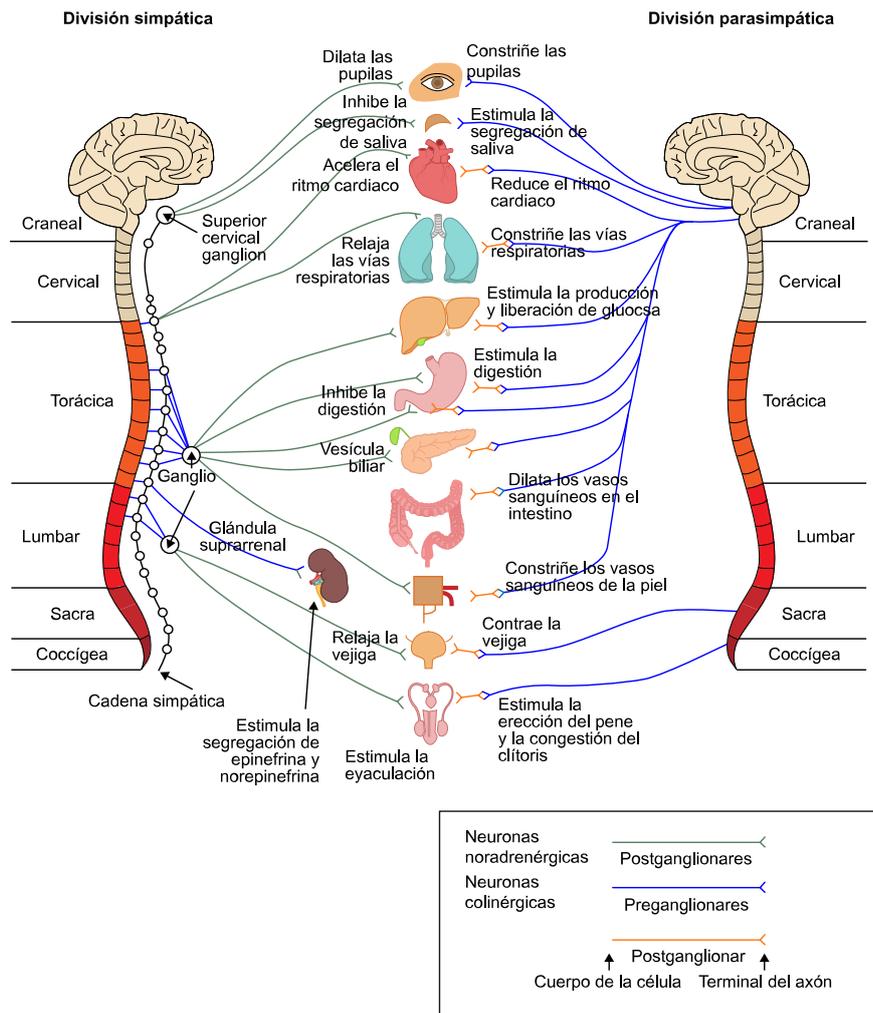
Figura 22. Comparación de las fibras eferentes de los A) sistemas somático y B) autónomo



Las fibras eferentes del sistema nervioso somático quedan constituidas por los axones de las neuronas motoras, cuyo soma se localiza en el sistema nervioso central (asta ventral de la médula espinal o núcleos en el tronco del encéfalo, dependiendo de si se trata de un nervio espinal o craneal, respectivamente) para inervar la musculatura esquelética. Las fibras eferentes del sistema nervioso autónomo envían proyecciones a las diferentes glándulas, a la musculatura cardíaca, a la musculatura lisa de la piel (musculatura que inerva los folículos pilosos), a la musculatura lisa de los ojos (que regula la acomodación del cristalino y la dilatación y contracción de la pupila), a la musculatura lisa de los vasos sanguíneos y a la musculatura lisa de las paredes de los órganos internos (el tracto gastrointestinal, el hígado, el páncreas, el sistema respiratorio, los órganos reproductores, la vejiga, etc.). Estas fibras eferentes se organizan en dos sistemas claramente diferenciados: el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. Asimismo, implican dos neuronas: una neurona cuyo soma se encuentra en el SNC (neurona preganglionar) y otra neurona cuyo soma se encuentra en un ganglio autónomo (neurona postganglionar).

El SNA, por su parte, nos permite interactuar con el interior del organismo. De este modo, podemos decir que el SNA está implicado en la regulación interna del cuerpo, estableciendo un equilibrio entre la respuesta de los órganos internos, las glándulas y la vasculatura en función de las condiciones en las que se encuentre el organismo. Para ello, el SNA cuenta con axones aferentes que informan al SNC del estado del interior del organismo. Los cuerpos de las neuronas de dichas fibras aferentes se ubican en los ganglios de las raíces dorsales y en los ganglios de los nervios craneales, entrando los axones en la sustancia gris intermedia de la médula espinal y en el núcleo del tracto solitario del tronco del encéfalo, respectivamente. Por otro lado, los axones eferentes inervan la musculatura cardíaca, la musculatura lisa y glándulas endocrinas (ved la figura 22B). Las fibras eferentes implican dos neuronas: una neurona cuyo soma se encuentra en el SNC (neurona preganglionar) y otra neurona cuyo soma se encuentra en un ganglio autónomo (neurona posganglionar). El soma de la neurona preganglionar se localiza en el asta lateral de la médula espinal (segmentos torácicos y tres primeros lumbares para la división simpática y segmentos sacros intermedios para la división parasimpática) y en núcleos del tronco del encéfalo (división parasimpática). Por esa razón, la rama simpática utiliza exclusivamente nervios espinales, mientras que la parasimpática utiliza tanto nervios espinales como craneales (ved la figura 23).

Figura 23. Representación esquemática de las dos divisiones principales del sistema nervioso autónomo: el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático

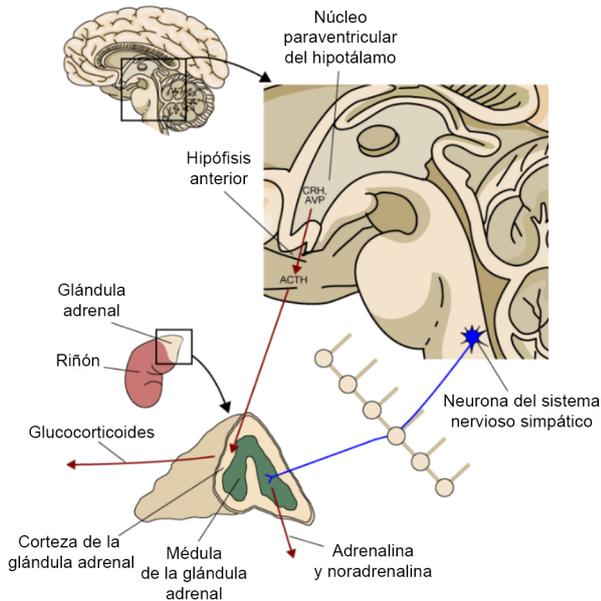


El esquema funcional y anatómico de la regulación autonómica o vegetativa puede resumirse en un conjunto de interacciones entre los niveles central y periférico. A nivel central existen una serie de estructuras encargadas de la regulación de la homeostasis interna, como, por ejemplo, diferentes áreas corticales, algunos núcleos talámicos, la amígdala, el hipocampo, y la formación reticular. Prácticamente toda la información procedente de estas áreas y núcleos se integra en el hipotálamo. Del hipotálamo salen conexiones directas e indirectas (a través del núcleo del tracto solitario) hacia la médula espinal y el tronco del encéfalo. A partir de este nivel, las neuronas cuyo soma se localiza en el sistema nervioso central (núcleos del tronco del encéfalo o asta ventral de la médula espinal) salen para sinaptar con los ganglios autónomos (que en el caso de la rama simpática el ganglio se localiza lindante al sistema nervioso central, mientras que en el caso de la rama parasimpática se ubica a una distancia considerable, cerca de la diana que inervar). Las neuronas preganglionares simpáticas dejan el sistema nervioso central a partir de los nervios espinales torácicos y los primeros lumbares, mientras que las neuronas parasimpáticas lo hacen a través de los nervios craneales III, VII, IX y X y a través de los nervios espinales de la zona sacra (S2-S4). En el ganglio autónomo se da la sinapsis entre la neurona procedente del sistema nervioso central (denominada neurona preganglionar) y la neurona que inervará el tejido diana (neurona postganglionar).

En el SNP nos encontramos tanto con fibras eferentes somáticas y viscerales, que llevan la información desde el sistema nervioso central hasta la musculatura esquelética (somáticas), la musculatura lisa, el corazón y las glándulas (viscerales), como con fibras aferentes somáticas y viscerales, que transmiten información al sistema nervioso central referente a los órganos de los sentidos, a los receptores de la piel y de los músculos (somáticas), y a los órganos internos (viscerales).

Por otro lado, resulta importante destacar que el sistema nervioso autónomo puede interactuar con el sistema neuroendocrino. Un ejemplo clave de esta interacción es lo que sucede cuando un animal está delante de un agente potencialmente peligroso y se pone en marcha la respuesta de estrés (ved la figura 24).

Figura 24. Interacción de los sistemas neuroendocrino (eje hipotálamo-pituitario-adrenal –HPA–) y autonómico en la respuesta al estrés



En respuesta al estrés, las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo sintetizan la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esta última es liberada junto con la vasopresina en la sangre (eminencia media), produciendo la secreción en la circulación sanguínea de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) por parte de las células secretoras de la hipófisis anterior. La ACTH activa la captación de glucosa en los músculos y estimula la secreción de glucocorticoides en la corteza de la glándula suprarrenal. Los glucocorticoides facilitan la presencia de glucosa en los tejidos que la requieren para poner en marcha la respuesta más adaptativa. Por otro lado, en relación con el sistema autónomo, la activación del sistema nervioso simpático se inicia cuando la información hipotalámica llega a las células preganglionares simpáticas de la médula espinal, por medio del núcleo paraventricular del hipotálamo o, indirectamente, a través del núcleo del tracto solitario. Esta información llega a la cadena ganglionar simpática paravertebral, donde se localiza la sinapsis con las neuronas posganglionares. Estas últimas liberan noradrenalina en los diferentes órganos que inervan. Asimismo, las neuronas preganglionares simpáticas producen la activación directa de la médula de la glándula suprarrenal, estimulando la liberación de adrenalina al torrente circulatorio. Las sustancias secretadas por la acción del sistema nervioso simpático (noradrenalina y adrenalina) aumentan el flujo sanguíneo a los músculos y provocan que el glucógeno almacenado se convierta con rapidez en glucosa para ser utilizada. Los glucocorticoides liberados en la circulación sanguínea promueven la movilización de la energía almacenada y potencian los numerosos efectos mediados por el sistema nervioso simpático. El sistema nervioso simpático también inerva directamente la corteza de la glándula suprarrenal, participando en la regulación de la liberación de glucocorticoides. En definitiva, el eje HPA y el sistema simpático tienen acciones complementarias en todo el cuerpo, incluyendo la movilización de energía y el mantenimiento de la presión sanguínea durante el estrés.

2. Placer y refuerzo

Si recordamos la comedia futurista de Woody Allen *El dormilón* (1973), el protagonista encarnado por el propio Allen, Miles Monroe, queda congelado por un error iatrogénico al acudir al hospital para ser intervenido de una sencilla operación de extracción de las amígdalas. Nuestro protagonista despierta doscientos años después en un mundo que nada tiene que ver con él. En ese mundo Miles se da cuenta de que las féminas son incapaces de sentir placer por sí mismas y de que para poder llegar a un orgasmo necesitan que su pareja entre en una máquina llamada orgasmatrón. Woody Allen nos retrata una sociedad incapaz de sentir placer a través de los métodos tradicionales; este solo es posible mediante el uso de la ingeniería, a través de lo artificial (ved la figura 25).

Otros artilugios similares han aparecido en numerosas ocasiones en el cine en películas como *Barbarella* (1968), *Flash Gordon* (1974), *Demolition Man* (1993), *Coneheads* (1993), *Orgazmo* (1997), etc. Por ejemplo, en *Barbarella* se muestra cómo puede utilizarse la manipulación de un determinado aparato para torturar a las personas mediante el placer, induciendo tal deleite y goce sexual en la víctima lo suficientemente fuerte e intenso para causar su muerte por orgasmo. En *Demolition Man*, Marco Brambilla nos describe una sociedad futura que huye de las antiguas costumbres. En ese contexto, llevar a cabo el acto sexual mediante los métodos tradicionales se considera anticuado y repulsivo. Para poder llegar a un orgasmo, una pareja tiene que estar conectada únicamente por un dispositivo electrónico, sin llegar a tocarse físicamente. En la cinta de Trey Parker, *Orgazmo*, el orgazmorator era un dispositivo construido en forma de una pistola de agua para generar múltiples y sucesivos orgasmos en el hombre.

Estos y otros son ejemplos de lo que el placer, íntimamente ligado al sexo y a la tecnología, ha preocupado a la industria del cine. Nuestra sociedad vive inmersa en un continuo bombardeo de estímulos que buscan elicitar el placer en las personas. Placer mediante la comida, el sexo e incluso el bienestar físico y la relajación del cuerpo.

Supongamos que vamos por un centro comercial y nos paramos ante una tienda de chocolates. La dependienta, amablemente, nos da a probar una cremosa *fondue* de chocolate. Notamos cómo se deshace en nuestra boca, sentimos su dulce y, a la vez, amargo sabor en nuestro paladar, su olor nos embriaga por completo y esa negra y espesa textura parece atraer por completo nuestra atención. Las propiedades organolépticas del chocolate son captadas por nuestros sentidos, de tal modo que nos produce placer mientras lo consumimos e incluso de manera anticipatoria. Al salir de la tienda de chocolates nos acercamos a un establecimiento de masajes y relajación corporal. Una vez allí, nos ubican en una sala con una iluminación muy tenue y una música de fon-



Figura 25. Woody Allen en el estreno de la película *Si la cosa funciona* en el Festival de Cine de Tribeca en 2009

Fuente: David Shankbone (autor de la fotografía).

do que emula el sonido del mar. Nos tumbamos en una especie de camilla que empieza a vibrar según una programación establecida y nos produce una relajación muy deliciosa. Cada vibración estimula partes diferentes de nuestro cuerpo. Nuestro sistema somatosensorial recibe información que es interpretada en nuestro cerebro como algo realmente placentero, deleitoso e incluso sensual. Salimos de casa con la mera intención de pasear por una de las grandes superficies de las afueras de la ciudad y terminamos tomando contacto con estímulos que nos produjeron placer.

Ahora imaginemos que tenemos en nuestras manos un mando parecido al de la famosa consola de videojuegos Wii. Cada vez que apretamos el botón principal del mando, una oleada de inmenso placer recorre nuestro cuerpo. Es como si tuviéramos un orgasmo pero multiplicado con creces. ¿Qué es lo que sucedería? Seguramente nos encontraríamos con una problemática social a gran escala que llevaría a la determinación, por parte de las autoridades, de prohibir tajantemente el uso del voluptuoso mando. Con un artefacto de esa índole bajo su poder el ser humano podría dejar de lado otras conductas necesarias para su supervivencia y perpetuación de la especie. Nos «engancharíamos» inevitablemente a esa puerta directa a la máxima expresión de placer.

¿Podría algún día ser real? Lo cierto es que estamos mucho más cerca de lo que se imagina el lector. En los años cincuenta, James Olds y su alumno Peter Milner se encontraban investigando los procesos de aprendizaje y memoria en las ratas. Estos investigadores partían de la hipótesis de que la estimulación eléctrica de ciertas regiones del cerebro podía llegar a facilitar la memoria de sus animales experimentales. Para comprobar esta hipótesis, implantaban electrodos en diferentes zonas del cerebro y las estimulaban eléctricamente después del aprendizaje de una determinada tarea. Resulta que en uno de los animales vieron que cada vez que recibía una corriente de estimulación eléctrica se quedaba muy quieto. Cuando no estaba presente la estimulación volvía a la parte concreta del habitáculo experimental donde antes la había recibido. Era como si la corriente eléctrica que recibía su cerebro le gustase y regresara a por más. Olds y Milner idearon un dispositivo para comprobar si la corriente le producía placer al animal. Dispusieron en el habitáculo experimental una pequeña palanca conectada eléctricamente al dispensador de corriente eléctrica del electrodo que llevaba implantado el animal, de tal modo que cada vez que la rata diera a la palanca se autoadministraría la corriente estimulante (ved la figura 26).

El procedimiento experimental se denominó autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC). Resulta que la rata parecía volverse loca con la palanca. La apretaba una y otra vez sin importarle nada de lo que sucedía a su alrededor. Desafortunadamente se perdió el cerebro de este animal y no pudieron comprobar dónde se había localizado la punta del electrodo que generaba la corriente eléctrica, probablemente había quedado emplazada en el hipotálamo (una estructura localizada en la base del cerebro). Estos investigadores demostraron fortuitamente que la estimulación eléctrica del cerebro podía producir



Figura 26. Autoestimulación eléctrica intracraneal en una rata de la cepa Wistar

Fuente: Procedente del laboratorio de Psicobiología de la Universidad Autónoma de Barcelona del equipo de investigación del Dr. Ignacio Morgado.

placer. En palabras del propio James Olds: «Administré una corriente eléctrica siempre que el animal entraba en una esquina del recinto. El animal no permaneció lejos de la esquina, sino que regresó apresuradamente a ella después de una momentánea salida que siguió a la primera estimulación, y volvió a ella incluso más velozmente después de una salida todavía más breve que siguió a la segunda estimulación. Cuando se administró la tercera estimulación eléctrica, parecía, sin lugar a dudas, que el animal volvía a por más” (ved el vídeo AEIC).



Haced clic aquí para ver el vídeo en la versión web.

La estimulación eléctrica de algunas zonas del cerebro puede resultar placentera para diferentes especies de animales, así como para el ser humano. En los años sesenta, un grupo de investigación de la Escuela de Medicina de Tulane University mostró que la estimulación eléctrica de diferentes áreas del cerebro humano tenía propiedades reforzantes. Este fenómeno ha sido muy útil para ayudar a entender los mecanismos cerebrales del refuerzo, es decir, aquellos que se activan con relación al placer que sentimos cuando tenemos un orgasmo, comemos un alimento que nos deleita el paladar o incluso recibimos un agradable masaje en el cuerpo. El descubrimiento de que las ratas podían aprender a estimularse eléctricamente algunas de las regiones cerebrales, realizado por J. Olds y P. M. Milner ya en 1954, se convirtió en el punto de partida de muchos estudios experimentales sobre la fisiología del sustrato nervioso de refuerzo, de los circuitos de nuestro cerebro sobre los que actúan los efectos reforzantes de las cosas que nos producen placer.

En definitiva, en los años cincuenta dos investigadores ya habían comprobado empíricamente lo que veinte años después fue un tópico tratado con prodigalidad en *El dormilón* de Woody Allen y en posteriores trabajos de otros directores de cine.

La AEIC ha sido un método empírico muy útil para intentar explicar procesos como la motivación, la emoción, el aprendizaje y la memoria, así como para poder identificar los circuitos neurales implicados en el efecto reforzante de diferentes sustancias de abuso.

Llegados a este punto, ¿cómo podríamos definir qué es un refuerzo? En términos generales podríamos decir que un refuerzo es un objeto o una situación determinada que genera un acercamiento por parte de la persona, una conducta consumatoria (entendida esta en su sentido más amplio), que posibilita que se aprenda dicha conducta, que implica unos resultados y unas consecuencias positivas y que elicitó emociones positivas y sentimientos hedónicos. Según esta definición de refuerzo, hemos de tener presente que no incluiríamos dentro de esta categoría solo estímulos de naturaleza sexual o alimentaria (refuerzos primarios), sino también otro tipo de estímulos, como el dinero, todo tipo de dispositivos electrónicos y digitales que van ligados a la sociedad en la que nos ha tocado vivir actualmente, atributos estéticos como una deleitosa poesía o una puesta de sol en el mar Mediterráneo, e incluso estados mentales como encontrar la solución a una determinada cuestión.

Si nos paramos a pensar, el dinero es un reforzador muy efectivo que adquiere su valor por las interacciones sociales y que lo utilizamos diariamente en diferentes ámbitos vinculados al aprendizaje emocional de las personas. Con relación al dinero y a otros reforzadores, se ha podido comprobar que, en general, las personas preferimos los refuerzos que se reciben de manera inmediata sobre aquellos que se reciben con demora. Por ejemplo, la mayoría de las personas prefieren recibir 100 euros hoy que 110 la semana que viene. No obstante, si a una persona le preguntamos si preferiría recibir 100 euros dentro de 50 semanas o 110 dentro de 51 semanas, seguramente que optará por la segunda opción. En ambos casos, hay una semana de diferencia pero la continuidad temporal es diferente. Estudios recientes muestran que cuando las personas tenemos que elegir entre dos cantidades de dinero que se recibirán en momentos diferentes, la elección que implica que obtengamos el dinero hoy activa dos regiones del cerebro: el estriado ventral y la corteza prefrontal. No obstante, todas las personas no nos comportamos de igual modo y no somos igual de tolerantes en lo que se refiere a esperar la llegada de un posible refuerzo. En esta línea, y tal como veremos posteriormente, se ha podido comprobar que el grado de activación que muestra una persona en una región del cerebro (el estriado ventral) indica cuánto valora un retraso a la hora de recibir un refuerzo, como el dinero. De esta manera, las personas a las que no les gusta esperar para recibir el dinero muestran una menor activación en esta región con los refuerzos futuros.

La relación que tiene una persona con un refuerzo puede variar a lo largo del tiempo. Imaginemos que una conocida marca de informática anuncia la puesta en el mercado de un dispositivo telefónico revolucionario que, por las ca-

racterísticas y especificaciones que parece tener, revolucionará la gestión de las comunicaciones y de los datos personales. Pasan los meses y el dispositivo no sale al mercado. El deseo de un adepto a la tecnología por el aparato aumenta cada día que pasa. Finalmente, la empresa decide sacar a la venta el aparato por un precio bastante alto. La persona compra el dispositivo. Semanas después de su adquisición, nuestro incondicional de la tecnología tiene su aparato en el escritorio de su estudio, donde casi no le presta atención. ¿Qué es lo que ha sucedido, si se trataba de un importante refuerzo para la persona? ¿Cómo ha disminuido el deseo de nuestro adepto a la tecnología por el aparato, cuando verdaderamente lo ha adquirido y lo ha tenido en su poder? Realmente, el tipo de relaciones que se dan en este caso son muy complejas e implican diferentes factores motivacionales e incentivos que configuran el acercamiento hacia un determinado tipo de estímulo en un momento dado de la vida de la persona. Recientes trabajos llevados a cabo con técnicas de neuroimagen parecen mostrar que existe una región en nuestro cerebro que podría explicar este cambio: la corteza prefrontal. Más adelante profundizaremos en estos trabajos.

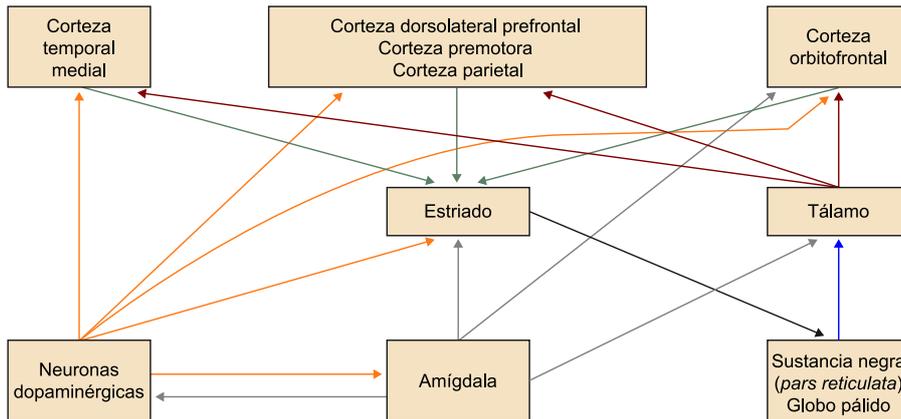
En definitiva, el refuerzo y la motivación son dos procesos de gran importancia biológica, ya que fomentan el bienestar y procuran la supervivencia de los individuos. En algunos casos, la conducta motivada forma parte de los procesos de homeostasis, actuando mediante sistemas de retroalimentación negativa para corregir desequilibrios internos. En otros casos, la conducta motivada no está controlada por la satisfacción de necesidades específicas, sino que se encuentra dirigida hacia estímulos externos que poseen propiedades intrínsecas incentivadas. En este sentido, un refuerzo se convierte en un objetivo implícito o explícito que puede incrementar la frecuencia de la conducta, evocando respuestas de acercamiento. Además, los refuerzos son capaces de inducir sentimientos subjetivos de placer y contribuir a la generación de emociones positivas, de tal modo que incluso los estímulos que los preceden quedan marcados, ya sea a través de mecanismos innatos o a través del aprendizaje, con un valor motivacional positivo. Esto sugiere que el procesamiento de la información reforzante puede ayudar a establecer un sistema de valores y de referencia para la toma de decisiones. En nuestra vida diaria llevamos a cabo diferentes juicios de valor cuando decidimos si comeremos un bocadillo en lugar de una ensalada o si saldremos a pasear en bicicleta en lugar de ir al cine en un soleado día de primavera. Se trata de seleccionar un curso de una acción de un conjunto de posibles cursos, a partir de valores asociados y de refuerzos anticipados. Parece que estamos hablando de características que son inherentes a todos nosotros en tanto que cada uno mostramos diferentes preferencias, gustos sobre qué comer, qué hacer un día de primavera o qué comprar en las vacaciones navideñas. No obstante, las circunstancias pueden cambiar las preferencias de las personas, lo que puede llevar a la elección óptima desde un punto de vista objetivo o incluso a decisiones que no resultarían adecuadas. En un contexto social global vinculado a una crisis económica, por ejemplo, una persona puede ampliar los recursos que destinaría a comprar artículos de primera necesidad en detrimento de lo que gastaría en comprar artículos no tan necesarios. Entender cómo el cerebro incorpora los valores en la toma de

decisiones se ha convertido en los últimos años en una de las áreas de interés de investigación de la neurociencia. En esta línea, se ha podido comprobar que una región del cerebro (la corteza prefrontal ventromedial) se activa en función de las preferencias subjetivas que muestran las personas cuando optan por un producto determinado en el momento de la compra. En apartados posteriores se tratarán con mayor detalle los procesos neurales implicados en la toma de decisiones.

El cerebro puede utilizar la información reforzante para modular el aprendizaje y controlar aquellas conductas que están reguladas por el conocimiento de las relaciones de causa-efecto entre una acción determinada y la consecución de una meta. Los estímulos reforzantes pueden mantener conductas aprendidas y prevenir su extinción. El grado del aprendizaje dependerá, entre otras cosas, de la discrepancia entre la ocurrencia del refuerzo y la predicción de esta (tal como veremos más adelante). Los individuos deben ser capaces de extraer la información reforzante de una gran variedad de estímulos y situaciones; información relativa a la presencia y al valor de los refuerzos para el sujeto, a su predictibilidad y accesibilidad, y a los costes asociados con su consecución (relación coste/beneficio). De esta manera, se podría hablar de la detección y percepción de diferentes señales de refuerzo, de la expectación de los refuerzos que parecen ser inminentes, así como del uso de la información sobre los refuerzos predichos para el control de la conducta en curso. De este modo, las neuronas que detectan la aparición de un refuerzo procesan la información sobre su valor motivacional y su identidad. Esta información podría ayudar a crear representaciones neurales que permitan a los sujetos esperar refuerzos futuros acordes a la experiencia previa y adaptar su conducta a los cambios en las contingencias del propio refuerzo.

La complejidad de las relaciones existentes entre los procesos de percepción, predicción y valoración de los estímulos con propiedades motivacionales parece requerir la existencia de múltiples estructuras cerebrales. Debido a ello, en los últimos años se ha generado un creciente interés por el estudio del procesamiento neuronal del refuerzo. La lesión de determinadas estructuras cerebrales, la administración de fármacos y sustancias adictivas, las técnicas de neuroimagen e incluso la utilización de métodos fisiológicos como la microdiálisis *in vivo*, la voltametría y la estimulación eléctrica del cerebro son algunas de las diferentes aproximaciones experimentales que han intentado determinar cómo se lleva a cabo el procesamiento neuronal del refuerzo y cuáles son las estructuras implicadas (ved la figura 27).

Figura 27. Estructuras implicadas en el procesamiento neuronal del refuerzo



Existen ciertos sistemas neuronales involucrados en distintos mecanismos subyacentes bajo diferentes modos de conducta adaptativa, dirigidos hacia la consecución de los estímulos reforzantes por el individuo. El cerebro es capaz de detectar los refuerzos, de predecir su aparición y de utilizar esta información para dirigir la conducta hacia dicha consecución.

La información referente al refuerzo parece procesarse de distintas maneras por neuronas en diferentes estructuras cerebrales, abarcando desde la detección y la percepción de los refuerzos, la expectación de refuerzos futuros, hasta el uso de la información acerca de los refuerzos predecibles para el control de la conducta dirigida hacia metas determinadas.

2.1. La motivación y los sistemas cerebrales de refuerzo

Dado que en la naturaleza existen interacciones muy complejas entre el organismo y el ambiente, no es extraño pensar que el **refuerzo** y la **motivación** constituyan dos procesos de gran importancia biológica en las especies, en un intento de fomentar su bienestar y procurar su supervivencia.

El estudio biológico de la motivación ha llevado a definirla como el conjunto de factores que inician, sostienen y dirigen una determinada conducta. Teniendo en cuenta que el entorno es cambiante, el animal debe adaptarse para poder mantener el equilibrio interno corporal, cuyos procesos reguladores integran respuestas hormonales, nerviosas y conductuales, referidas tanto a estímulos internos (como un déficit de glucosa en la sangre) como externos (como pueden serlo el olor o la vistosidad de un alimento determinado). Los mecanismos reguladores fisiológicos, que intentan paliar las alteraciones en condiciones internas, así como velar por la supervivencia del individuo y la continuidad de su especie, tienen tres funciones fundamentales:

- 1) Dirigir la conducta hacia un objetivo específico.
- 2) Organizar las secuencias conductuales.
- 3) Incrementar el nivel general de activación del sujeto con el fin de mejorar su ejecución.

Tanto el control de la conducta como la regulación de las funciones internas del cuerpo requieren la extracción de la información reforzante de una gran variedad de estímulos y situaciones: información relativa a la presencia y al valor de los refuerzos por el sujeto, a su predictibilidad y accesibilidad, y a los gastos asociados a su consecución (relación coste-beneficio).

Se debe partir del hecho de que el procesamiento de la información reforzante es harto complejo y que por tanto no podría únicamente asentarse sobre adaptaciones relacionadas con el mantenimiento del equilibrio interno. Más bien, serían otro tipo de adaptaciones relacionadas con los mecanismos de plasticidad cerebral las que darían cuenta de gran parte del procesamiento que se realiza de la información reforzante y que constituye uno de los rasgos cardinales del aprendizaje relacionado con el refuerzo que describiremos posteriormente.

Existe un vínculo funcional muy importante entre la motivación, el refuerzo, la plasticidad cerebral y los mecanismos de aprendizaje y memoria.

Los sistemas cerebrales del refuerzo

Los sistemas cerebrales del refuerzo constituyen un importante componente de la motivación, dado que la mayoría de las sustancias adictivas, por ejemplo, actúan sobre las vías neurales que mediatizan las conductas motivadas por la supervivencia del animal. La estimulación eléctrica de los lugares del cerebro donde interactúan muchas de las drogas de abuso se muestra como placentera, ya que es capaz de evocar estados motivacionales determinados y de activar los sistemas neurales que, por norma general, están involucrados en los estímulos reforzantes «naturales».

2.2. Procesamiento de la información reforzante

Los mecanismos de aprendizaje que llevan a la asociación de estímulos con contextos específicos o con conductas y respuestas que implican la búsqueda de un determinado refuerzo, la implementación de una acción para conseguir un refuerzo o su propio consumo son esenciales para entender cómo el cerebro procesa la información reforzante. Todos los mecanismos de aprendizaje y memoria sobre la importancia de la predictibilidad de un refuerzo basado en estímulos concretos y en las respuestas del repertorio de un individuo que se deben llevar a cabo para conseguir el refuerzo requieren el almacenamiento de patrones específicos de información en el cerebro. La información almacenada en circuitos neurales críticos debería proporcionar las representaciones internas necesarias para que un individuo dispusiera de la información sobre las secuencias conductuales que pueden conllevar de una manera eficiente la obtención del refuerzo, para disponer información sobre qué estímulos predicen la presencia y administración de un refuerzo y para tener información sobre la valencia que tiene para el sujeto (tanto los refuerzos como los estímulos que se encuentran asociados).

Podemos decir que los estímulos reforzantes constituyen una información de gran importancia biológica para el organismo, dado que tienen un papel relevante dentro de la supervivencia y el bienestar de este. Se ha podido comprobar que algunas estructuras cerebrales parecen ser de crítica importancia a la hora de **detectar** y **percibir** un refuerzo e incluso de detectar los estímulos que predicen la llegada de un refuerzo. Por ejemplo, en un paradigma de condicionamiento clásico, después de asociar de manera contingente el sonido de una campana con la presentación de comida, la presentación del estímulo condi-

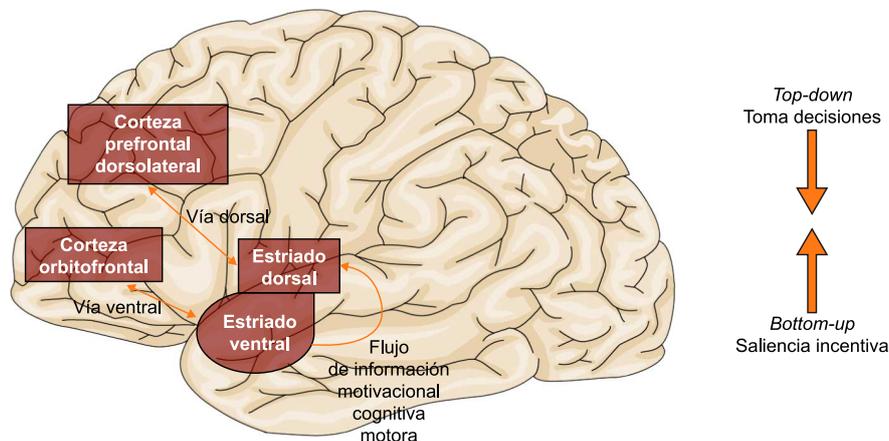
cionado (la campana) se convierte en un estímulo predictor de la aparición subsecuente de un refuerzo (la comida). Las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo son capaces de detectar la presencia de un refuerzo; para ello, emiten una señal global de información a todas las neuronas del estriado y a muchas de las neuronas de la corteza prefrontal. Diferentes estudios electrofisiológicos han mostrado que las neuronas de la corteza orbitofrontal pueden discriminar entre refuerzos y castigos, y que las neuronas de la amígdala pueden determinar la magnitud de los estímulos reforzantes. Muchas neuronas de la corteza dorsolateral y de la corteza orbitofrontal responden preferentemente a refuerzos que se administran de manera impredecible, fuera del contexto de la tarea conductual en la que se habían entrenado a los sujetos experimentales.

Por otro lado, la detección de un estímulo que precede a la aparición de un refuerzo determinado puede generar un estado de expectación en el sujeto que lo ha percibido. Autores como Wolfram Schultz y colaboradores, de la Universidad de Friburg, exponen que la expectación a un refuerzo se puede deber a la actividad neuronal sostenida que sigue a la presentación de un estímulo predictor del refuerzo, y persiste durante varios segundos hasta que el estímulo reforzante es administrado. Varios estudios conductuales han mostrado que, en tareas en las que los animales aprenden a discriminar entre estímulos reforzados y estímulos no reforzados, los sujetos experimentales inicialmente esperan recibir refuerzo en todos los ensayos de la tarea; sin embargo, con posterioridad, por medio de la experiencia, van adaptando sus expectativas de refuerzo. Se ha podido comprobar, mediante estudios electrofisiológicos, que neuronas del estriado y de la corteza orbitofrontal muestran inicialmente una actividad de expectación al refuerzo durante todos los ensayos con estímulos nuevos para el sujeto; sin embargo, con la experiencia, esta actividad se restringe progresivamente a los ensayos reforzados. Experimentos con primates no humanos han demostrado que cuando se les presentan dos estímulos reforzantes diferentes y se proporciona la posibilidad de elegir uno de estos, las neuronas de la corteza orbitofrontal pueden discriminar entre ambos estímulos, según la preferencia del animal creada por la experiencia previa con dichos estímulos. Por ejemplo, considerada una neurona que tiene un grado de activación mayor ante la expectación del refuerzo A (preferido por el animal) que ante la expectación del refuerzo B (no preferido por el animal), esta neurona responderá en un grado mayor al refuerzo B, si este último se presenta con un refuerzo todavía menos preferido (refuerzo C). Desde una perspectiva biológica, es capital para el individuo la integración de la información sobre la expectación del refuerzo con procesos que median la conducta de adquisición de este.

El control de la conducta requiere la extracción de la información reforzante de una larga variedad de estímulos y situaciones. Esta información sobre la presencia y el valor de los refuerzos, así como su predictibilidad y accesibilidad, es esencial para poder establecer pautas conductuales que permitan al organismo la adquisición de dichos estímulos reforzantes. Diferentes trabajos experimentales sugieren que mientras que la corteza orbitofrontal parece estar

más relacionada con la detección, percepción y expectación del refuerzo, el área dorsolateral podría utilizar la información relativa al refuerzo para preparar, planificar, secuenciar y ejecutar las conductas dirigidas hacia la consecución de los estímulos reforzantes (ved la figura 28).

Figura 28. Esquema de las vías dorsal y ventral implicadas en el procesamiento de la información reforzante



Se da un procesamiento cognitivo que va desde regiones corticales a estructuras subcorticales (procesamiento de arriba abajo o *top-down*). Este tipo de procesamiento cognitivo contribuye a la correcta planificación y ejecución de las conductas dirigidas a una meta. Estos procesos se encuentran mediados por una vía dorsal que incluye las proyecciones al estriado de la corteza prefrontal dorsolateral y se encuentra afectada por los aferentes mesocorticales y nigroestriados. Una segunda vía, ubicada en una posición ventral, se encuentra implicada en los aspectos directamente relacionados con la motivación y el refuerzo. Esta vía ventral incluye la corteza orbitofrontal, y es modulada por el circuito mesolímbico.

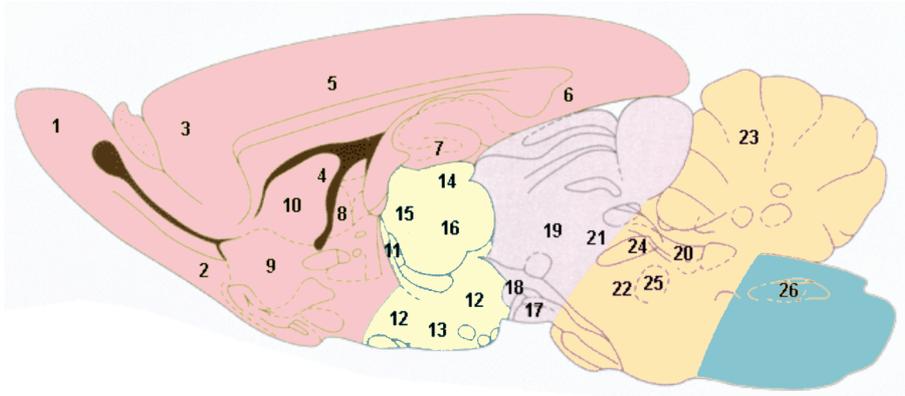
Tal como veremos en el próximo apartado, en el cerebro existen múltiples sistemas, anatómicamente diferenciados, implicados en el procesamiento de la información reforzante, cuyos componentes estructurales podrían interactuar con el fin de proporcionarle al sujeto las herramientas adecuadas para poder captar la información importante y saliente del ambiente (externo e interno), procesarla (según las representaciones motivacionales del individuo) y responder de la manera más adecuada posible, de cara a la posible consecución de una meta u objetivo.

2.3. Sustrato nervioso del refuerzo

Desde el inicio del descubrimiento del fenómeno de la AEIC surgió la idea de que la estimulación eléctrica cerebral reforzante podría activar los mismos circuitos que activaban los incentivos naturales, como la comida y el sexo. A partir de este punto de vista, fueron surgiendo evidencias experimentales que mostraban la posible existencia de múltiples estructuras neurales subyacentes tanto al reforzamiento natural como a la estimulación eléctrica cerebral. La duda radicaba en si estas localizaciones anatómicas se organizaban en paralelo a través de múltiples circuitos de refuerzo, o formaban un sistema único que interconectaría dichas localizaciones anatómicas de una manera seriada. Inicialmente, se supuso que la AEIC era un fenómeno unitario localizado en algún sistema neural, y que sus propiedades eran las mismas con independencia del punto de estimulación (ved la figura 29). No obstante, evidencias pos-

teriores pusieron de manifiesto que la estimulación reforzante del cerebro era un fenómeno extremadamente complejo que implicaba diferentes sistemas independientes.

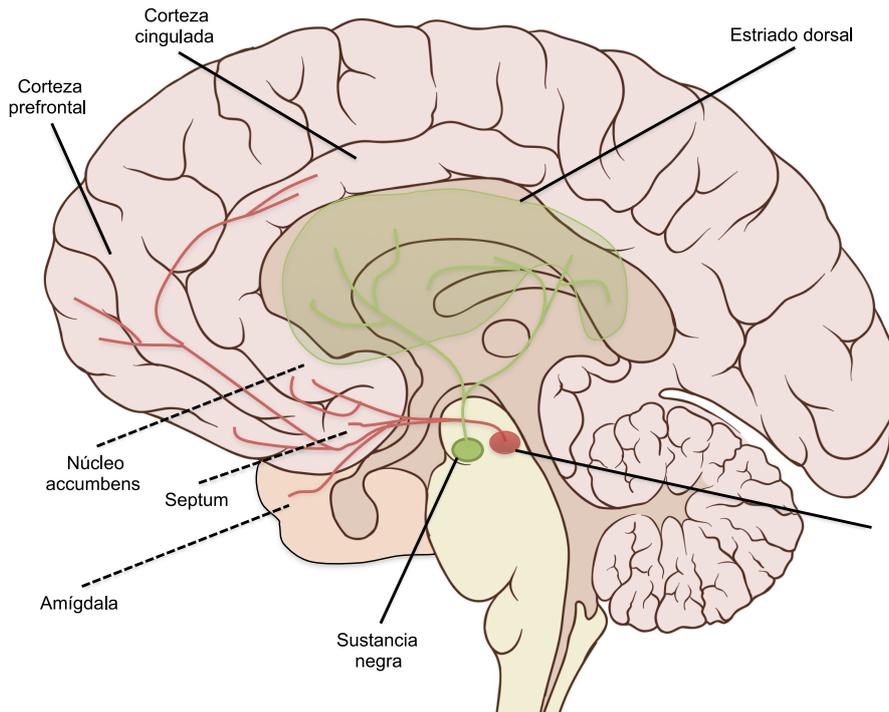
Figura 29. Representación esquemática de las diferentes localizaciones anatómicas donde se puede obtener autoestimulación eléctrica intracraneal en el cerebro de rata según Phillips y Fibiger (1989)



Telencéfalo: 1. Bulbo olfatorio, 2. Córtex prepiriforme, 3. Córtex prefrontal medial, 4. Órgano subfornical, 5. Córtex cingulado, 6. Córtex entorrinal, 7. Hipocampo, 8. Séptum, 9. Núcleo accumbens, 10. Caudado-Putamen. **Diencefalo:** 11. Fórnix, 12. Hipotálamo lateral (haz prosencefálico medial), 13. Hipotálamo ventromedial, 14. Núcleo mediodorsal del tálamo, 15. Núcleo parietal del tálamo, 16. Núcleo central del tálamo. **Mesencéfalo:** 17. Sustancia negra, 18. Área tegmental ventral, 19. Sustancia gris periacueductal, 20. Núcleo mesencefálico del nervio trigémino, 21. Rafe dorsal, 22. Rafe medial. **Metencéfalo:** 23. Cerebelo, 24. Pendúnculos cerebelosos superiores, 25. Núcleo motor del nervio trigémino. **Mielencéfalo:** 26. Núcleo del tracto solitario. **Estructuras no mostradas:** córtex prefrontal sulcal, globo pálido, amígdala y habénula.

En modelos animales se han identificado diferentes sistemas que podrían considerarse como sustratos neurales del refuerzo. De las distintas regiones pertenecientes a estos sistemas, la liberación de dopamina en el estriado dorsal y ventral, en la amígdala y en el córtex prefrontal podría desempeñar un papel crítico en la señalización del valor y la significancia motivacional de las experiencias, los estímulos y las respuestas que lleva a cabo el sujeto para obtener un refuerzo (ved la figura 30).

Figura 30. Principales neuronas dopaminérgicas



En el encéfalo del ser humano podemos distinguir cinco vías que utilizan la dopamina como sustancia neurotransmisora: 1) la vía dopaminérgica nigroestriatal, proyecta de la sustancia negra del mesencéfalo al estriado dorsal, formando parte del sistema nervioso extrapiramidal (dibujada de color verde); 2) la vía dopaminérgica mesolímbica, proyecta del área tegmental ventral al núcleo accumbens (dibujada en granate); 3) la vía dopaminérgica mesocortical, proyecta del área tegmental ventral a diferentes regiones de la corteza prefrontal (dibujada en granate); 4) la vía dopaminérgica tuberoinfundibular, proyecta del hipotálamo a la hipófisis anterior, controlando la secreción de prolactina (no está representada en la figura), y 5) una quinta vía dopaminérgica que procede de diferentes localizaciones, como la sustancia gris periacueductal, el mesencéfalo ventral, diferentes núcleos hipotalámicos y el núcleo parabraquial lateral, y que proyecta al tálamo. Hoy en día no está clara la función de esta vía (no está representada en la figura). Fuente: Adaptado de Klivington (1992).

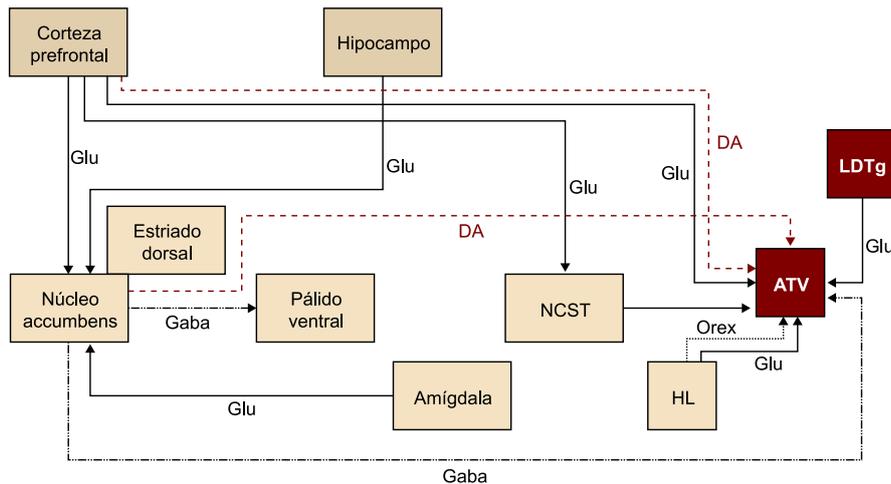
Hay que tener presente que la arquitectura de proyecciones difusas del sistema dopaminérgico no es un sustrato anatómico susceptible de poder procesar y almacenar información detallada y compleja, pero sí para coordinar las respuestas orientadas hacia los estímulos salientes y los refuerzos a través del córtex prefrontal, el núcleo accumbens, el estriado, el hipocampo y la amígdala. La liberación de dopamina en estos sistemas podría servir para determinar las valoraciones que el sujeto lleva a cabo de las posibles metas y de las conductas relacionadas con el refuerzo, al interactuar con circuitos que codifican la información precisa sobre los estímulos y sobre lo que estos predicen.

Las neuronas dopaminérgicas de los sistemas mesolímbico y mesocortical, fundamentalmente las proyecciones del área tegmental ventral al núcleo accumbens, se han caracterizado como elementos clave en el sustrato neural del refuerzo.

Subyacente al procesamiento de la información reforzante coexisten una serie de aprendizajes relacionados con las experiencias que se asocian a un refuerzo, los estímulos que lo predicen y las acciones que el sujeto realiza para poder acceder a dicho refuerzo. Este tipo de aprendizajes parecen consolidarse y almacenarse en nuestro cerebro utilizando los mismos mecanismos que otros tipos de memoria con relación a cambios en los patrones y en la fuerza de las conexiones sinápticas excitatorias que utilizan como sustancia transmisora el

glutamato y las conexiones sinápticas inhibitorias que utilizan como sustancia neurotransmisora el GABA. Las interacciones entre los aferentes dopaminérgicos y los circuitos glutamatérgicos en estructuras tan diversas como el núcleo accumbens, el córtex prefrontal, el estriado dorsal o la amígdala podrían asociar la información sobre los diferentes estados motivacionales del organismo con la información sensorial específica y los repertorios conductuales almacenados (ved la figura 31).

Figura 31. Esquema de las conexiones de los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical

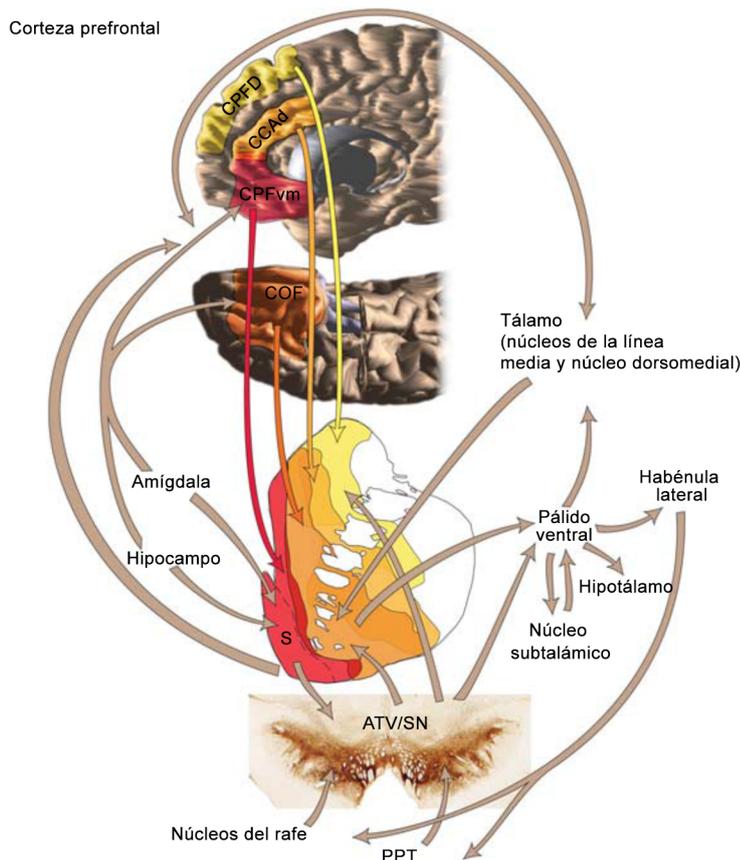


En la figura solo se muestran las principales proyecciones dopaminérgicas al núcleo accumbens y a la corteza prefrontal. Se representan las sinapsis excitatorias (glutamatérgicas) e inhibitorias (gabaérgicas). Las neuronas espinosas (neuronas gabaérgicas con gran número de espinas dendríticas) del núcleo accumbens reciben conexiones excitatorias de estructuras del lóbulo temporal medial (fundamentalmente hipocampo y amígdala) y de la corteza prefrontal. Asimismo, estas neuronas establecen conexiones inhibitorias con células ubicadas en el área tegmental ventral y en el pálido ventral. La activación de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y la liberación consecuente de dopamina, además de relacionarse con la administración de drogas, parece darse ante la novedad y durante la codificación de la señal de predicción del valor reforzante de un estímulo con relación a su valor esperado. No se representan en la figura otros sistemas de neurotransmisión como el serotoninérgico de los núcleos del rafe, que hoy sabemos que participan en el procesamiento de la información reforzante. Glu: Glutamato; DA: dopamina; Orex: orexinas; NCST: núcleo del lecho de la estria terminal; ATV: área tegmental ventral; HL: hipotálamo lateral; LDTg: núcleo lateral dorsal tegmental.

Las proyecciones glutamatérgicas de la corteza prefrontal al núcleo accumbens parecen constituir un componente importante del sustrato neural del refuerzo.

En seres humanos, recientes estudios de neuroimagen muestran la existencia de una compleja red neural subyacente a diferentes aspectos del procesamiento de la información reforzante. Dentro de dicha red, las estructuras clave incluyen la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal orbital, medial y dorsal, el estriado ventral, el pálido ventral, el tálamo, el hipocampo, la amígdala, la hipófisis lateral, las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas y otras poblaciones troncoencefálicas como el núcleo pedunculopontino tegmental y los núcleos del rafe (ved la figura 32). En cualquier caso, la existencia de sustratos relativamente independientes podría reflejar el hecho de que distintas clases de situaciones reforzantes puedan afectar a la conducta mediante la acción de procesos neurales disociables, a pesar de la existencia de múltiples interacciones funcionales.

Figura 32. Conexiones de la corteza cerebral con el estriado



Estudios recientes han mostrado que las regiones mesencefálicas y estriales implicadas en el procesamiento de la información reforzante son más extensas de lo que se creía inicialmente. Dichas regiones incluyen todo el estriado ventral y las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, respectivamente. El estriado ventral recibe su principal entrada de información cortical de la corteza orbitofrontal y de la corteza cingulada anterior. Asimismo, también recibe múltiples conexiones de las neuronas mesencefálicas dopaminérgicas. El estriado ventral proyecta al pálido ventral y al área tegmental ventral y a la sustancia negra, desde donde se envían proyecciones hacia la corteza prefrontal a través del núcleo dorsomedial del tálamo. Otras estructuras implicadas son los núcleos del rafe y el núcleo pedunculopontino tegmental (que proyectan a las neuronas mesencefálicas dopaminérgicas), la amígdala y el hipocampo (que proyectan a la región shell del núcleo accumbens y a la corteza prefrontal), la habénula lateral (que recibe proyecciones del pálido ventral y envía información a las neuronas serotoninérgicas del rafe y al núcleo pedunculopontino tegmental), el núcleo subtalámico (con conexiones bidireccionales con el pálido ventral) y el hipotálamo (que recibe proyecciones del pálido ventral). ATV: área tegmental ventral; CCAAd: corteza cingulada anterior dorsal; COF: corteza orbitofrontal; CPF D: corteza prefrontal dorsal; CPFvm: corteza prefrontal ventromedial; PPT: núcleo pedunculopontino tegmental; S: región shell del núcleo accumbens; SN: sustancia negra. Fuente: Adaptado con autorización de Haber y Knutson (2010).

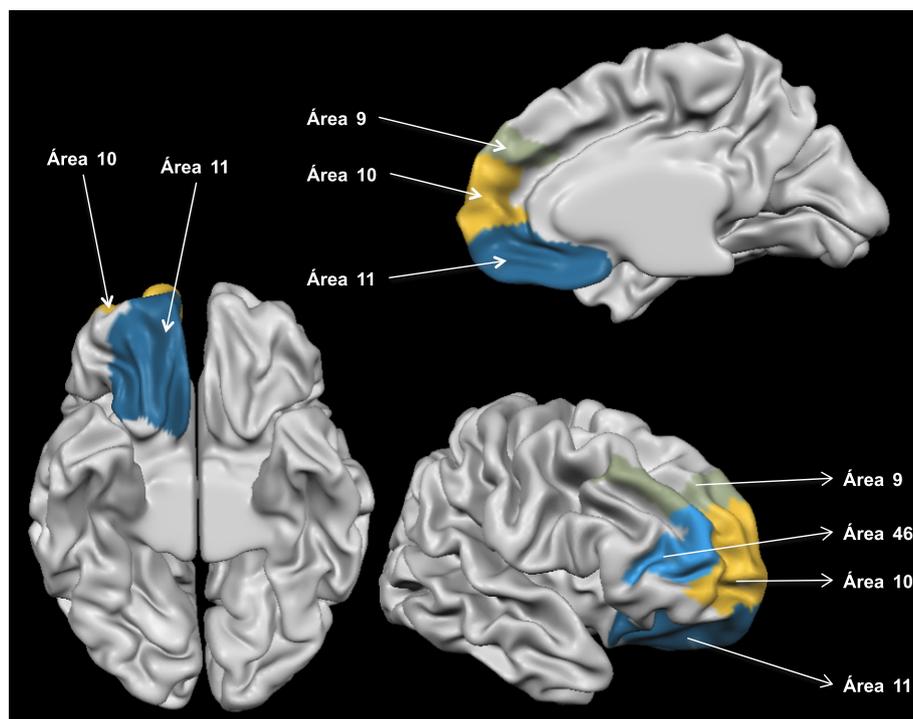
Hoy en día, existe un gran acúmulo de datos provenientes de estudios de farmacología, de electrofisiología, de estimulación eléctrica y de genética en modelos animales. Para la neurociencia cognitiva, el reto radica en cómo trasladar esta información al estudio de la anatomía y la funcionalidad en el cerebro humano a partir de la implementación de diferentes técnicas, como la resonancia magnética estructural y funcional, la tomografía de emisión de positrones, la electroencefalografía o las técnicas de estimulación cerebral no invasivas. En los siguientes puntos se describirán de manera resumida los principales datos acerca de las bases neurales y funcionales del procesamiento de la información reforzante basadas en este intento traslacional. En el procesamiento de la información reforzante tiene lugar la combinación de diferentes funciones y capacidades. Por un lado, el individuo ha de ser capaz de detectar y percibir los estímulos reforzantes. A partir de aquí tiene lugar la evaluación de dichos estímulos y el desarrollo de las conductas apropiadas para su consecución y la inhibición de las conductas inapropiadas que lo alejen de estos. Todo ello, según las experiencias previas de la persona. Por otro lado, estas

funciones no solo se pondrán en marcha delante de estímulos reforzantes en sí mismos, sino también delante de los estímulos que precedan a los refuerzos, con lo que deberán desplegarse y poner en funcionamiento diferentes aspectos del aprendizaje asociativo. Esto supone que estamos delante de un sustrato neural muy complejo para que se puedan sustentar todas estas funciones y capacidades. Por ello, la integración de diferentes aspectos del procesamiento de la información reforzante y la interacción del sustrato neural del refuerzo con otras regiones cerebrales implicadas en la cognición y el procesamiento sensoriomotor parece de crítica importancia para tener un modelo neural explicativo que abarque todos los aspectos anteriormente comentados.

2.3.1. Corteza prefrontal

La organización de la corteza prefrontal humana es harto compleja (ved la figura 33). En términos generales, las regiones de la corteza prefrontal relacionadas con procesamiento de la información reforzante son la corteza orbitofrontal (áreas 11, 12, 13 y 14), la corteza cingulada anterior (áreas 24, 25 y 32), la corteza prefrontal ventromedial (áreas 11, 10 y 32) y la corteza prefrontal dorsolateral (áreas 9 y 46).

Figura 33. Representación de diferentes regiones de la corteza prefrontal implicadas en el procesamiento de la información reforzante



Fuente: Reconstrucción realizada a partir de software Brain Voyager Brain con el permiso de Rainer Goebel (Brain Innovation, Maastricht, Países Bajos).

Corteza prefrontal medial

Dentro de la corteza prefrontal ventromedial es posible distinguir una subregión denominada, en la mayoría de los trabajos, corteza prefrontal medial, que queda circunscrita a las áreas 10/32 y no incluye la corteza orbitofrontal medial (área 11) ni la corteza cingulada anterior dorsal (área 24).

Diferentes estudios de neuroimagen y de electrofisiología han mostrado que los estímulos que son más valorados por una persona tienden a evocar un aumento en la actividad de la corteza prefrontal ventromedial. Por otro lado, los estudios clínicos han dejado patente que la lesión de esta región cortical

reduce la sensibilidad individual a las consecuencias negativas de las acciones, con lo que hace a los pacientes insensibles a las señales de riesgo o seguridad de las elecciones que van tomando.

Al principio del apartado hemos definido el concepto de refuerzo y en dicha definición hemos incluido tanto los estímulos de naturaleza sexual o alimentaria (refuerzos primarios) como otro tipo de estímulos como el dinero (refuerzos secundarios). A partir de diferentes estudios de neuroimagen se ha podido comprobar que tanto la exposición a los refuerzos primarios como la exposición a los refuerzos secundarios provocan un aumento de la actividad en diferentes regiones de la corteza prefrontal, sobre todo en la zona ventromedial. En esta línea se ha comprobado que tanto los refuerzos de tipo sensorial (como, por ejemplo, la comida) como aquellos abstractos (como, por ejemplo, el dinero) inducen activaciones en la corteza orbitofrontal, de manera que las regiones más posteriores tienden a activarse ante refuerzos sensoriales y las regiones más mediales frente a refuerzos abstractos. Por su parte, los castigos también inducen activaciones en las regiones más laterales de la corteza orbitofrontal.

En el procesamiento de la información reforzante resulta de crítica importancia el aprendizaje asociativo que posibilita que un estímulo determinado informe sobre la ocurrencia de un refuerzo, su ausencia o la aparición de un castigo. De este modo, dichos estímulos proporcionan a la persona la información necesaria para anticipar la llegada de un refuerzo. De igual modo, se fortalecen las respuestas operantes que han llevado previamente a la consecución efectiva de un refuerzo para el sujeto.

Tal como veremos en los próximos apartados, la actividad de las neuronas estriatales está modulada tanto por claves informativas como por estímulos desencadenantes de respuestas operantes. No obstante, la actividad de la corteza prefrontal ventromedial se ha asociado más con el resultado de un refuerzo que con su anticipación. Dentro de la corteza prefrontal ventromedial, la corteza prefrontal medial se activa de manera preferencial cuando se informa a los participantes de los estudios que han obtenido un refuerzo de manera satisfactoria (resultado de un refuerzo). Es decir, esta región muestra un descenso de activación cuando no se obtiene un refuerzo esperado y un aumento de esta cuando se obtiene un refuerzo esperado, sobre todo con relación a refuerzos abstractos como el dinero. De todos modos, la corteza prefrontal medial también parece responder ante aspectos contextuales del refuerzo durante la anticipación y su actividad correlaciona con la magnitud de un refuerzo esperado. Se ha podido comprobar que aunque las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas del área tegmental ventral y el núcleo accumbens también son sensibles a la magnitud de un refuerzo esperado (este aspecto lo estudiaremos con detalle en el próximo apartado), la corteza prefrontal medial además lo es a la probabilidad del refuerzo esperado.

La corteza prefrontal medial se activa de manera preferencial cuando se obtiene un refuerzo de manera satisfactoria. Su actividad también correlaciona con la magnitud y la probabilidad del refuerzo esperado.

¿Cómo sopesamos los diferentes factores que nos llevan a tomar la decisión de comprar una determinada cosa? Diferentes estudios llevados a cabo con técnicas de neuroimagen funcional han aportado evidencias que sugieren que son diferentes los circuitos cerebrales que anticipan la ganancia y la pérdida. La preferencia por un determinado producto activa el núcleo accumbens, mientras que si el precio del producto es excesivo se activa la ínsula y se desactiva la corteza prefrontal medial antes de tomar la decisión de comprarlo. Si la activación de la corteza prefrontal medial se ve reducida delante de un alto precio en el caso del comprador, ¿qué sucede con el vendedor? Se ha podido comprobar que, en el caso de los vendedores, la actividad de esta región cortical se ve notablemente aumentada en respuesta a precios altos.

La activación de la corteza prefrontal medial podría sopesar los posibles beneficios sobre los costes cuando las personas consideramos realizar una inversión de riesgo, integrando la información proveniente del núcleo accumbens y de la ínsula. Además, la activación de esta región prefrontal podría integrar el valor mediante diferentes dimensiones de un estímulo o de diferentes estímulos.

El deseo que una persona muestra hacia algo depende, entre otras cosas, de cuánto tardará en conseguirlo. Por norma general, las personas muestran una preferencia por los refuerzos que se obtendrán de manera inmediata sobre aquellos que se obtendrán de manera demorada. Por lo tanto, para ahorrar para un futuro y evitar compras impulsivas hay que vencer esta tendencia. Tal como hemos señalado al principio del apartado, la mayoría de las personas prefiere refuerzos inmediatos más pequeños que refuerzos demorados más grandes, por ejemplo, recibir ahora 50 euros en lugar de recibir 55 dentro de una semana. No obstante, ante la hipotética situación de recibir 50 euros en 55 semanas o 55 euros en 56 semanas, la mayoría de las personas suele elegir la opción de mayor magnitud (55 euros). En ambas situaciones hipotéticas la diferencia es de 5 euros, pero en la primera situación los 50 euros se pueden recibir inmediatamente, mientras que en la segunda situación tanto los 50 como los 55 euros se recibirán de manera demorada. Cuando los participantes de los estudios han de tomar decisiones entre dos refuerzos monetarios que pueden ser recibidos en momentos diferentes, la elección de un refuerzo que se puede obtener de manera inmediata activa el estriado ventral y la corteza prefrontal medial. La magnitud de la activación en el estriado ventral parece monitorizar cuánto una persona valora un refuerzo recibido con demora. Al respecto, se da una menor activación en esta región delante de refuerzos futuros (demorados) en las personas cuyos datos conductuales indican que son

muy reticentes a esperar. En contraste, la corteza prefrontal lateral se activa de modo similar ante el refuerzo, independientemente del tiempo que ha de esperar la persona para recibirlo. Estos resultados sugieren que las preferencias por refuerzos recibidos de forma inmediata o refuerzos recibidos con demora parecen depender de la interacción entre estas regiones cerebrales. De este modo, cuando uno se enfrenta a una decisión que lleva a elegir entre un refuerzo inmediato y un refuerzo demorado, un aumento en la actividad del estriado ventral y de la corteza prefrontal medial dará por resultado probablemente una preferencia por el refuerzo inmediato (p. ej., elegir recibir 50 euros hoy en lugar de 55 la próxima semana). En cambio, cuando hay que elegir entre dos refuerzos demorados (como en el caso de la segunda situación hipotética) la corteza prefrontal lateral permitiría centrar la toma de decisión en la valoración de la magnitud de refuerzo más que en su proximidad temporal (y, por ello, preferir recibir 55 euros en 56 semanas que 50 euros en 55 semanas). En apartados posteriores nos detendremos más en el estudio de los mecanismos neurales subyacentes a la toma de decisiones.

Por otro lado, la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza cingulada anterior dorsal también participan de modo activo en el procesamiento de la información reforzante. La corteza prefrontal dorsolateral resulta de crítica importancia cuando los mecanismos de un tipo de memoria, la denominada memoria de trabajo, son necesarios para monitorizar respuestas conductuales basadas en incentivos. Por sus amplias conexiones con otras regiones corticales, la corteza cingulada anterior dorsal queda constituida como un enclave anatómico cardinal para la representación de diferentes funciones sensoriomotoras, cognitivas y motivacionales. Esta región cortical parece estar implicada en la monitorización de dichas funciones en situaciones de conflicto potencial, lo que puede ser de importancia cardinal cuando se comparan opciones de un valor similar. Diferentes estudios de neuroimagen han mostrado en contextos de compra e inversión que las opciones altamente valoradas por la persona elicitaban un aumento de la activación de la corteza prefrontal dorsolateral. Por otro lado, en ese mismo tipo de contextos, la consideración de opciones que entran en conflicto en diferentes dimensiones (p. ej., un producto de precio muy alto pero valorado muy positivamente por la persona) aumenta la activación de la corteza cingulada anterior dorsal.

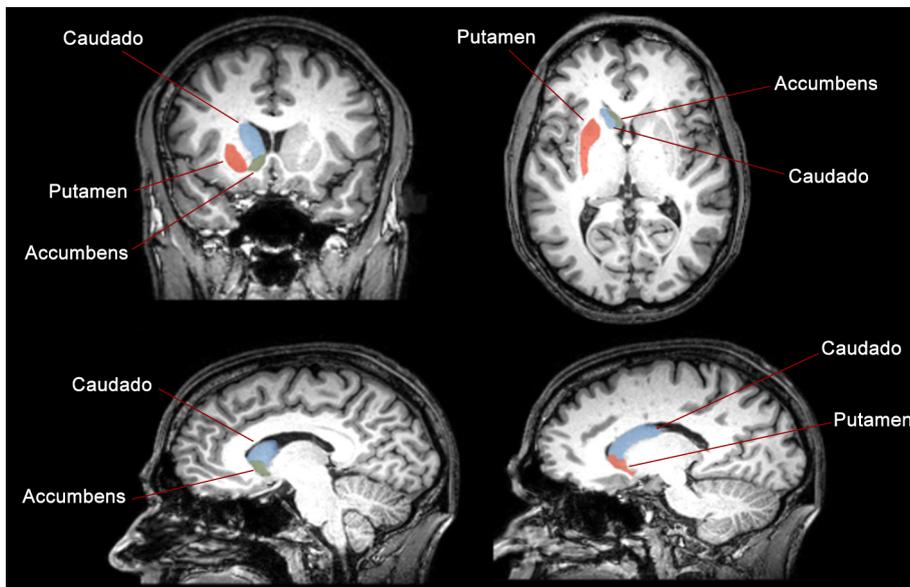
La memoria de trabajo es la capacidad que nos permite mantener temporalmente la información recién percibida o recuperada de la memoria a largo plazo cuando ya no existe en nuestro entorno. Es indispensable en nuestra vida diaria, ya que es la base de nuestra cognición en muchos aspectos: razonamiento, comprensión del lenguaje, planificación y procesamiento espacial, entre otros.

La corteza prefrontal dorsolateral y la corteza cingulada anterior podrían actuar de manera conjunta y complementaria para comparar diferentes opciones, elegir y para implementar la elección en el curso de una acción y promover, de este modo, la consecución de la opción más valiosa para la persona.

2.3.2. Estriado ventral y dorsal

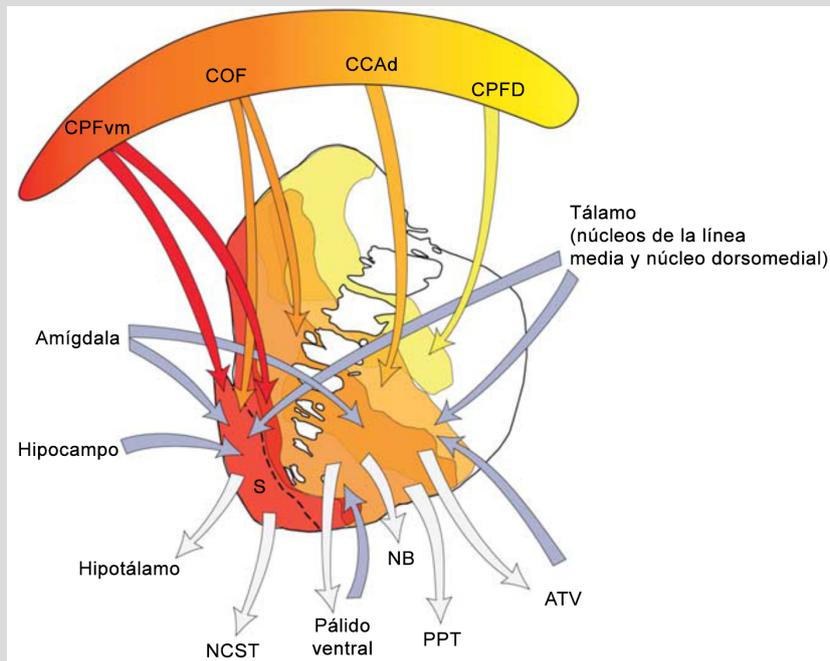
Por su apariencia, muchos autores se refieren al núcleo caudado, al putamen y al núcleo accumbens como estriado (cruzando la cápsula interna entre el núcleo caudado y el putamen se insertan segmentos de sustancia gris, lo que le confiere un aspecto estriado). Las tres estructuras del encéfalo presentan un origen embriológico común, un patrón de conexiones similar (ved el recuadro «Conexiones del estriado») y una apariencia histológica parecida, además de presentar una continuidad física que queda denotada en tanto que en la superficie orbital del lóbulo frontal, la cabeza del núcleo caudado se fusiona con el núcleo accumbens y este se fusiona con la parte anterior del putamen-caudado (ved la figura 34).

Figura 34. Representación en diferentes planos de la localización de los componentes del estriado: núcleo caudado, núcleo accumbens y putamen



Conexiones del estriado

Figura 35. Representación esquemática de las aferencias y eferencias al estriado



ATV: área tegmental ventral; CCAAd: corteza cingulada anterior dorsal; COF: corteza orbitofrontal; CPFd: corteza prefrontal dorsal; CPFvm: corteza prefrontal ventromedial; NB: núcleo basal de Meynert; NCST: núcleo de la cama de la estria terminal; PPT: núcleo pedunculopontino tegmental; S: región shell del núcleo accumbens; SN: sustancia negra. Fuente: Adaptado con autorización de Haber y Knutson (2010).

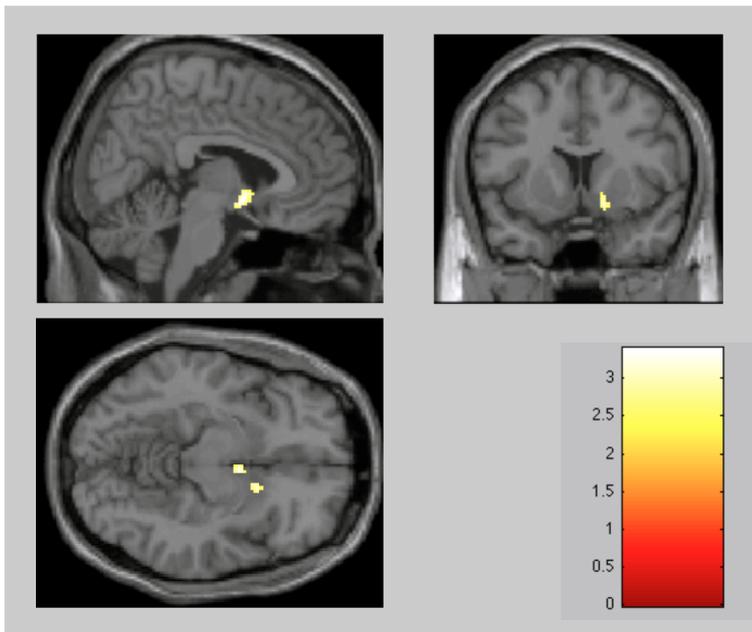
Las cortezas motora y somatosensorial envían fundamentalmente proyecciones al putamen; la corteza de asociación, al núcleo caudado, y las áreas límbicas, al núcleo accumbens. No obstante, esta delimitación de las conexiones sobre las subdivisiones estriatales no es absoluta, de manera que, por ejemplo, las áreas límbicas también envían proyecciones al núcleo caudado y al putamen. Por esta razón, muchos autores denominan a las regiones del estriado que reciben conexiones de las áreas límbicas bajo el concepto de estriado ventral. En el ser humano, por lo tanto, el estriado ventral comprendería la región que incluye el núcleo accumbens y la región emplazada entre el núcleo caudado y el putamen ventral hasta la cápsula interna rostral, el tubérculo olfatorio y la porción rostrolateral del espacio perforado anterior adyacente al tracto olfatorio lateral (ved la figura 35).

El estriado ventral queda constituido esencialmente por el núcleo accumbens, el putamen rostroventral y la región medial ventral del núcleo caudado.

Estudios llevados a cabo con técnicas de neuroimagen funcional han mostrado que la exposición tanto a reforzadores primarios como secundarios aumenta la actividad del estriado. Otros estudios han encontrado una liberación de dopamina en el estriado ventral después del consumo de sustancias de abuso como el alcohol, la cocaína o las anfetaminas, y correlacionan dichos incrementos con sensaciones de euforia y bienestar. Asimismo, delante de reforzadores secundarios también se ha encontrado un aumento en la liberación de este neurotransmisor en el estriado.

En términos generales podemos decir que la magnitud de un refuerzo anticipado aumenta la activación del núcleo accumbens y de la parte medial del núcleo caudado, mientras que otros aspectos del valor anticipado del refuerzo (como, por ejemplo, el esfuerzo que se ha de realizar para conseguirlo o la probabilidad de que un refuerzo anticipado ocurran elicitán una activación pronunciada en el putamen rostroventral) (ved la figura 36).

Figura 36. Neuroimagen funcional donde se muestra la activación del núcleo accumbens



Cuando los participantes anticipan un refuerzo que después reciben, la magnitud de respuesta del núcleo accumbens en la resonancia magnética funcional aumenta a medida que va aumentando la magnitud del refuerzo. Fuente: Imagen por cortesía de Susanna Carmona.

Observación

Recordemos que el estriado ventral queda constituido esencialmente por el núcleo accumbens, el putamen rostroventral y la región medial ventral del núcleo.

En esta línea, se ha podido comprobar en estudios de estimulación cerebral profunda con pacientes y en trabajos de neuroimagen funcional que la activación del núcleo accumbens aumenta de manera proporcional a la magnitud de un refuerzo anticipado, y este incremento se encuentra de modo específico para los refuerzos y no para los castigos anticipados o pérdidas anticipadas (en el caso de paradigmas que utilizan reforzadores secundarios como el dinero). El caudado medial también muestra una activación proporcional al refuerzo anticipado, aunque dicha respuesta no es específica, ya que también tiene lugar con relación a la magnitud de un castigo anticipado.

Tal como hemos visto en apartados anteriores, las personas mostramos marcadas preferencias por refuerzos que presentan altas probabilidades de ocurrir. Dicho de otra manera, preferimos la seguridad de ocurrencia probable frente a la incertidumbre. Parece ser que durante la anticipación de un refuerzo, la actividad en el putamen rostroventral podría ser importante para la monitorización de la probabilidad.

Otro aspecto importante en el procesamiento de la información reforzante el tiempo que tardamos en obtener un refuerzo es desde que anticipamos su llegada. Normalmente, se suelen preferir los refuerzos con demoras tempora-

les cortas frente a los refuerzos con demoras más largas. Los estudios iniciales de neuroimagen habían encontrado que la activación del estriado ventral aumentaba cuando la demora de tiempo para conseguir un refuerzo desde que se anticipa su llegada era muy corta en comparación con demoras más largas y disminuía a medida que se aumentaba la demora para la obtención del refuerzo. No obstante, recientemente Ballard y Knutson (2009) han mostrado que mientras que la activación del núcleo accumbens aumenta con la magnitud de refuerzos futuros, la activación de regiones frontales como, por ejemplo, la corteza prefrontal medial y la corteza prefrontal dorsolateral muestra sensibilidad a la demora de los refuerzos futuros.

Un cuarto aspecto que hay que tener presente es el esfuerzo que supone para la persona la consecución de un refuerzo anticipado. Normalmente, se prefieren los refuerzos que requieren poco esfuerzo para su consecución en comparación con aquellos que implican que el sujeto deba esforzarse de manera considerable para su obtención. Parece que el esfuerzo que supone la consecución de un refuerzo anticipado reduce la activación en el putamen rostroventral.

La magnitud de un refuerzo anticipado aumenta la activación del núcleo accumbens y del caudado medial, mientras que la probabilidad anticipada y el esfuerzo que ha de realizar la persona para obtener un refuerzo modifica la activación del putamen rostroventral.

Además de toda la información relacionada con la anticipación de un determinado refuerzo, la información del resultado obtenido también resulta de cardinal importancia en el procesamiento que se lleva a cabo en el contexto del refuerzo. En sentido absoluto sería el refuerzo que se ha conseguido en sí mismo, mientras que en sentido relativo sería más complejo en tanto que se podría comparar el refuerzo que hemos recibido con el refuerzo que podríamos haber recibido en una situación determinada. Por ejemplo, imaginad que estamos participando en un juego en el que cada carta de una baraja tiene asociado un valor correspondiente a una cantidad determinada de euros. La cantidad máxima que nos podemos llevar al levantar una carta de la baraja es de 200 euros, mientras que la mínima es de 5 euros. Si levantamos una carta y obtenemos un premio de 20 euros, podríamos comparar este refuerzo que hemos recibido con otro que podríamos haber recibido en este juego. Trabajos realizados con técnicas de neuroimagen funcional han relacionado la actividad del caudado medial con los resultados obtenidos tanto en términos absolutos como en términos relativos. En este contexto, algunos sugieren que el caudado medial podría integrar la información cognitiva con la información reforzante en la planificación de una estrategia conductual.

Más adelante profundizaremos en el aprendizaje relacionado con el refuerzo y específicamente analizaremos las teorías del **error de predicción del refuerzo** (que es la diferencia entre el refuerzo que se esperaba y el que realmente

se ha obtenido). Asimismo, veremos cómo la actividad dopaminérgica puede constituirse como un índice de error de la predicción del refuerzo. Diferentes estudios de neuroimagen han encontrado que la activación en el núcleo accumbens aumenta en respuesta a refuerzos impredecibles comparándolo con refuerzos predecibles. Asimismo, teniendo presente que la anticipación de un refuerzo aumenta la actividad del estriado ventral mientras que la consecución de un resultado no reforzante la reduce, algunos autores han sugerido que el estriado ventral podría monitorizar el error de predicción del refuerzo. Dentro de los componentes del estriado ventral, se ha podido comprobar que mientras que el caudado medial y el núcleo accumbens se activan durante la anticipación de un refuerzo, el putamen rostroventral se desactiva en respuesta a la obtención de un resultado no reforzante. Por esta razón algunos autores han sugerido que la actividad en el putamen rostroventral correlacionaría con el error de predicción del refuerzo.

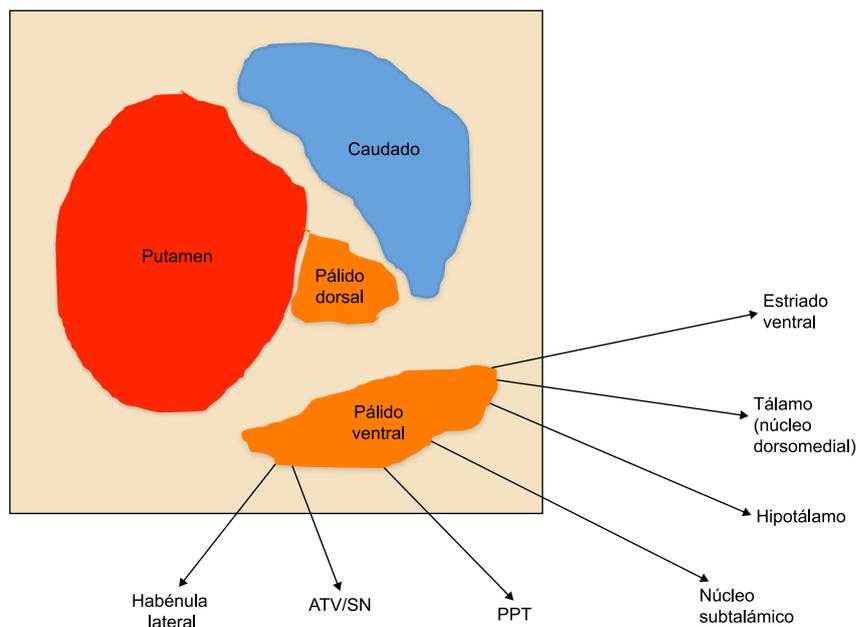
2.3.3. Pálido ventral

El globo pálido es un componente de los ganglios basales que presenta una apariencia pálida debido al gran número de fibras mielínicas que lo atraviesan, se originan en esta estructura o terminan en ella.

El globo pálido

El globo pálido se encuentra dividido en dos porciones: el segmento externo y el segmento interno. Ambos presentan entradas de información similares, pero las eferencias son claramente diferenciales. El segmento externo distribuye las señales inhibitorias dentro de los ganglios basales, mientras que el segmento interno (junto con la sustancia negra *-pars reticulata-*) proporcionan las eferencias de los ganglios basales hacia la corteza a través del tálamo. El pálido ventral es una pequeña extensión del globo pálido por debajo de la comisura anterior. No solo engloba las regiones subcomisurales, sino también el polo rostral del segmento externo y el rostral medial del segmento interno, posicionándose rostralmente hasta alcanzar las porciones ventral y rostral del estriado ventral (ved la figura 37).

Figura 37. El pálido ventral



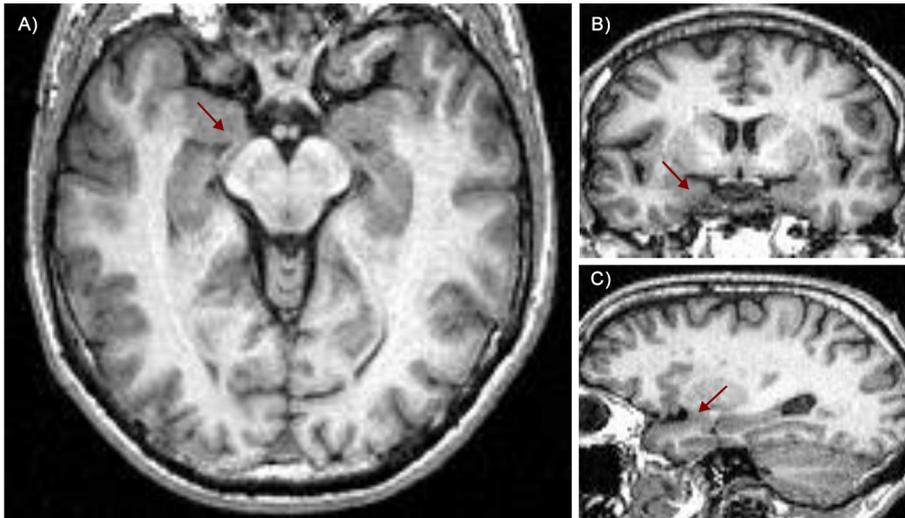
El pálido ventral presenta conexiones bidireccionales con el estriado dorsal, el núcleo subtalámico, el núcleo pedunculopontino y el mesencéfalo (área tegmental ventral y sustancia negra). Envía proyecciones al hipotálamo, a la habénula lateral, al núcleo dorsomedial del tálamo y a los segmentos externo e interno del pálido dorsal.

Anteriormente hemos descrito diferentes trabajos de neuroimagen que habían encontrado una activación del estriado ventral con relación a diferentes aspectos del procesamiento de la información reforzante. Muchos de estos estudios también han mostrado una activación en el pálido ventral. El problema fundamental de los estudios de neuroimagen para explorar el papel del pálido ventral en el refuerzo es la falta de resolución espacial para poder delimitarlo de una manera clara distinguiéndolo del estriado ventral.

2.3.4. Amígdala

Algunas regiones cerebrales como la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada anterior y la amígdala (ved la figura 38) se encuentran implicadas en el procesamiento de la información relacionada con estímulos que eliciten emociones, además de mediar las reacciones emocionales en sí mismas y algunos aspectos de la cognición social. Hoy sabemos que la amígdala interactúa no solo con la corteza orbitofrontal para promover elecciones adaptativas para el sujeto, sino también con áreas sensoriales y con regiones del lóbulo temporal medial directa o indirectamente para influir en la percepción y la memoria. Asimismo, estudios con primates no humanos han mostrado que la amígdala resulta de cardinal importancia para el refuerzo. No obstante, los estudios con seres humanos sugieren que esta estructura solo resulta esencial para una fracción de lo que podríamos considerar el procesamiento de la información reforzante.

Figura 38. Localización de la amígdala en imágenes de resonancia magnética estructural



Localización de la amígdala en imágenes de resonancia magnética estructural (mostrada por las flechas amarillas). A) corte axial; B) corte coronal y C) corte sagital.

Elisabeth Murray, del Laboratorio de Neuropsicología del Instituto Nacional de Salud Mental (NIH) de Estados Unidos, sugiere que en la amígdala habría dos sistemas que operarían en paralelo y que posibilitarían que las claves que predicen el refuerzo puedan influir sobre la conducta: un sistema que asociaría las propiedades sensoriales del refuerzo a la emoción y un segundo sistema que mediaría el efecto de activación general inespecífica (*arousal*) asociado al refuerzo.

Diferentes estudios en modelos animales han mostrado que la amígdala parece ser importante en el procesamiento de los aspectos emocionales del refuerzo, incluyendo su valencia (positiva o negativa) y su valor relativo. No obstante, muchos otros aspectos del procesamiento de la información reforzante no tienen nada que ver con esta estructura. La amígdala, sobre todo la región basolateral, se encuentra recíprocamente conectada con la corteza, incluyendo la corteza orbitofrontal y regiones sensoriales (como, por ejemplo, la corteza perirrinal y la corteza temporal inferior). Algunas de las funciones en las que participa la amígdala son llevadas a cabo en conjunción con la corteza orbitofrontal. Una de estas funciones es la actualización de los valores de los resultados esperados. Parece que una vez que la amígdala completa dicha actualización, la corteza orbitofrontal almacena el valor del resultado de los refuerzos esperados. En un medio complejo donde diferentes claves y estímulos proporcionan información y compiten por atraer la atención del sujeto y elicitar una respuesta hacia ellos, la interacción de la amígdala con la corteza orbitofrontal posibilita la toma de decisión de la manera más ventajosa, basándose en el valor actual de los resultados asociados a dichas claves o estímulos. En términos generales, este sistema maximiza los resultados positivos y minimiza los negativos, guiando la toma de decisión mediante el valor de los resultados obtenidos.

¿Qué se ha encontrado en los estudios con seres humanos? En investigaciones de neuroimagen funcional llevadas a cabo con paradigmas relacionados con el refuerzo, la activación de la amígdala aparece con menos frecuencia, si la comparamos con el estriado ventral o con diferentes regiones de la corteza frontal. A pesar de haberse encontrado que esta estructura responde al refuerzo, parece que esta respuesta estaría más relacionada con el arousal que con la valencia del estímulo. En el procesamiento de la información reforzante un aspecto muy importante es el aprendizaje que tiene lugar cuando se asocia un estímulo a un determinado refuerzo (asociación estímulo-refuerzo), de manera que dicho estímulo adquiere la capacidad de predicción de la aparición del refuerzo. En este contexto, se ha podido comprobar que la amígdala responde a las claves que señalizan un refuerzo, pero esta respuesta disminuye en el tiempo, efecto contrario a lo que sucede con el núcleo accumbens, dado que la respuesta de este componente del estriado ventral aumenta con el tiempo. Por otro lado, los estudios de neuroimagen también han encontrado que la activación de la amígdala disminuye cuando un estímulo que previamente resulta reforzante para el sujeto pierde su valor.

2.3.5. Papel de la dopamina en el cambio y la motivación

Partiendo de estudios iniciales en modelos animales, diferentes laboratorios empezaron a recopilar evidencias de que el estriado ventral podía influir sobre el estriado dorsal a través de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas. Esto llevó a algunos autores a postular que las interconexiones entre diferentes regiones funcionales estriatales a través de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas podría constituirse como una red neuronal de comunicación y retroalimentación entre las regiones del estriado directamente vinculadas al refuerzo y las regiones motoras y cognitivas. En este contexto, autores como Haber y Knutson (2010) sugieren que la vía estriato-nigro-estriatal podría permitir la transferencia de información del estriado ventral al estriado dorsal durante el aprendizaje y la información de hábitos que ocurren en situaciones relacionadas con el refuerzo.

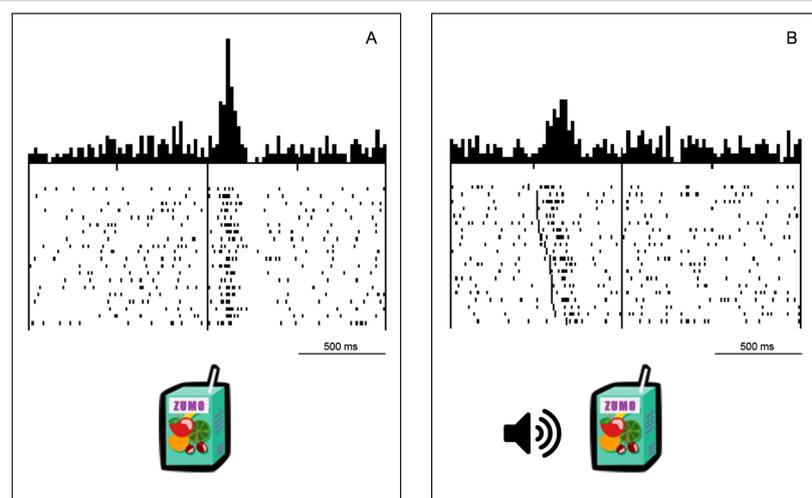
Neuronas dopaminérgicas mesencefálicas

En primer lugar, es necesario tener presente que en el mesencéfalo se localiza la sustancia negra. Esta presenta dos partes: la sustancia negra *pars compacta* y la sustancia negra *pars reticulata*. La sustancia negra *pars compacta* proporciona proyecciones dopaminérgicas amplias y moduladoras a otras regiones de los ganglios basales, especialmente al estriado, mientras que la sustancia negra *pars reticulata* envía proyecciones inhibitorias (gabaérgicas) al tálamo. Por este motivo, cuando nos referimos a las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, tendremos en cuenta a la sustancia negra *pars compacta* y no a la sustancia negra *pars reticulata*. Además de la sustancia negra *pars compacta*, otras neuronas dopaminérgicas son las del área tegmental ventral y los grupos de células retrorubrales. Las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas reciben conexiones del estriado, de los segmentos externo e interno del globo pálido, del pálido ventral, del núcleo de la cama de la estría terminal, del núcleo central de la amígdala, de la sustancia *innominata* sublenticular, del núcleo pedunculopontino, del núcleo del rafe dorsal, del colículo superior y, en primates, de la corteza prefrontal. Por lo que se refiere a las eferencias, las neuronas mesencefálicas dopaminérgicas proyectan de forma masiva al estriado. Estas neuronas dopaminérgicas también proyectan al hipotálamo, a la sustancia gris periacueductal, al núcleo de la cama de la estría terminal, a la amígdala, al hipocampo y, en el caso de los primates, a la corteza prefrontal.

Las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas responden de dos modos: uno tónico y otro fásico. En su modo tónico, mantienen un nivel regular basal de este neurotransmisor que posibilita las funciones normales de varios circuitos neurales. En su modo fásico, estas neuronas aumentan o disminuyen su tasa de respuesta de manera brusca, lo que provoca cambios notables en las concentraciones de dopamina. De este modo, por ejemplo, se ha podido comprobar que después de la aparición de un refuerzo no predicho, la mayor parte de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo muestran una activación fásica de latencia corta (50-100 ms) y de breve duración (<200 ms). Parece ser que las proyecciones coliculares a las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas podrían ser las responsables de la actividad en forma de ráfagas de latencia corta que muestran las neuronas dopaminérgicas en respuesta a estímulos salientes y/o reforzantes.

Error en la predicción del refuerzo y estudios de electrofisiología en primates no humanos

Figura 39. Actividad fásica de las neuronas dopaminérgicas en registros electrofisiológicos llevados a cabo en primates no humanos en el laboratorio de Wolfram Schultz de la Universidad de Cambridge



En la izquierda de la figura (A) se muestra la actividad fásica de las neuronas dopaminérgicas después de la administración de un refuerzo primario (un zumo de frutas). En la derecha de la figura (B) podemos observar las activaciones fásicas después de la aparición de un estímulo condicionado (una luz) que predice la aparición de un refuerzo (un zumo de frutas).

El equipo de investigación de Wolfram Schultz de la Universidad de Cambridge ha investigado cómo las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral modifican su patrón de actividad con relación a la información reforzante. Imaginemos a un mono que ha de aprender la siguiente tarea: se posiciona al primate delante de una palanca de modo que, cuando se le presenta un estímulo que inicialmente es neutro para el animal (por ejemplo, una luz), debe aprender a apretar la palanca para recibir un estímulo que resulta reforzante (por ejemplo, un zumo de frutas). A medida que el mono va realizando más ensayos, va adquiriendo este condicionamiento operante, de modo que cuando se presenta la luz, rápidamente aprieta la palanca para obtener el zumo. Lo interesante de esta situación es que el equipo de Schultz ha demostrado que cuando el animal no tiene experiencia con esta tarea, la actividad de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral se ve notablemente incrementada cuando recibe el refuerzo (el zumo de frutas). A medida que el animal va aprendiendo la tarea, la actividad de estas neuronas se va anticipando de manera que cada vez responden menos al zumo y más al estímulo que lo predice (la luz). Estos investigadores también han podido comprobar que cuando el animal espera la llegada de un refuerzo y este no aparece, la actividad de las neuronas dopaminérgicas se ve reducida a su línea basal (ved la figura 39). De manera añadida, este grupo de investigación también ha demostrado que la actividad de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral resulta proporcional a la probabilidad y a la magnitud del refuerzo. Los resultados

obtenidos por este grupo de investigación han llevado a los autores a sugerir que la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas podría constituirse como un índice del error en la predicción del refuerzo, entendido como la diferencia entre el refuerzo esperado y el refuerzo que se obtiene realmente. Esta señal dopaminérgica podría generalizarse también a otro tipo de estímulos, como aquellos que presentan saliencia para el sujeto o aquellos que implican novedad. Más adelante exploraremos las diferentes hipótesis sobre la función de la actividad dopaminérgica con relación al procesamiento de la información reforzante.

Diferentes estudios de electrofisiología en primates no humanos han mostrado que las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas parecen ser de crítica importancia para la predicción y para el error en la predicción del refuerzo. ¿Qué sucede en los trabajos con seres humanos? A partir de las investigaciones llevadas a cabo con técnicas de neuroimagen funcional, en términos generales podemos decir que las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas muestran un aumento de activación durante la anticipación del refuerzo, confirmando los resultados de los trabajos electrofisiológicos en monos por lo que se refiere a la predicción del refuerzo. No obstante, en relación con el error en la predicción del refuerzo, los estudios de neuroimagen funcional han mostrado que la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas no disminuye cuando un refuerzo anticipado no llega a ocurrir, de manera que no parecen señalar el error en la predicción del refuerzo (contrariamente a lo que se había podido comprobar en los estudios de electrofisiología en primates no humanos).

Además, las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas aumentan su activación en respuesta a estímulos asociados a la ocurrencia de un refuerzo. Dicha activación, junto con la activación en el lóbulo temporal medial, predice una consiguiente facilitación de los procesos de aprendizaje y memoria para los estímulos asociados.

Los estudios de neuroimagen funcional han mostrado que las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas aumentan su actividad en respuesta a estímulos que predicen el refuerzo.

2.3.6. Tálamo

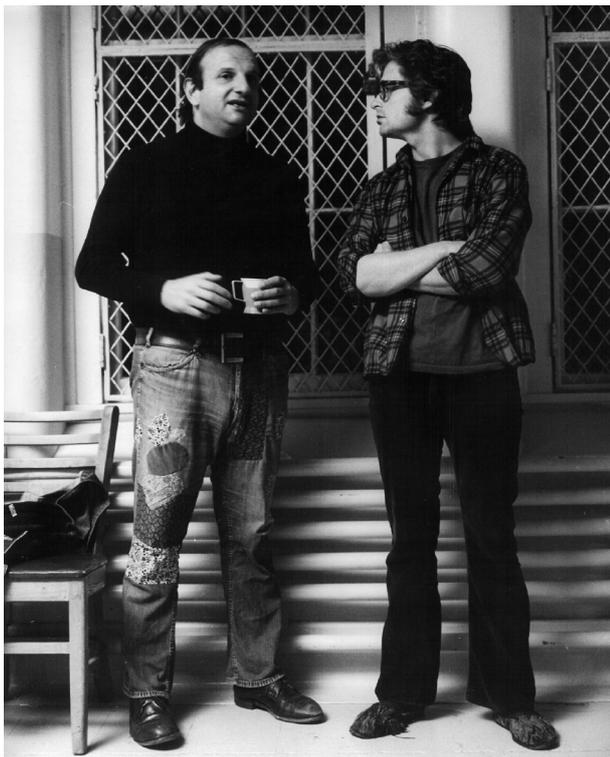
El núcleo dorsomedial del tálamo presenta conexiones bidireccionales con la corteza (por ejemplo, con la corteza orbitofrontal y con la corteza prefrontal dorsolateral). No obstante, las proyecciones corticales a este núcleo talámico son más extensas que las proyecciones que salen de este núcleo hacia la corteza. Esto se debe a la existencia de conexiones unidireccionales de la corteza hacia el tálamo (por ejemplo, de la corteza prefrontal ventromedial y de la corteza orbitofrontal). Esta organización de las conexiones ha llevado a que algunos autores sugieran que el tálamo podría integrar el flujo de información del refuerzo y de las áreas de asociación de la corteza prefrontal.

Los estudios de neuroimagen funcional han encontrado un aumento de activación talámica tanto ante refuerzos primarios como secundarios. No obstante, parece ser que la activación del núcleo dorsomedial del tálamo no resulta específica del refuerzo, dado que también se da en la anticipación del castigo, lo que ha llevado a sugerir que más que codificar la información relacionada con el refuerzo, este núcleo talámico podría reflejar un estado de activación generalizado (*arousal*).

3. Refuerzo y modulación de la consolidación de la memoria

Hoy sabemos que la memoria es un proceso activo y complejo que implica diferentes estadios, a saber, la adquisición, la consolidación y la recuperación de la información. La expresión *consolidación de la memoria* se refiere al periodo de transición desde un estado inicial lábil hasta el establecimiento de una memoria duradera. Durante este estadio se produce la actividad neural necesaria para fijar las asociaciones establecidas durante el aprendizaje. Hasta que esas asociaciones no son fijadas o consolidadas, la memoria es susceptible de interrupción. La duración del periodo de consolidación está en relación con el curso temporal que siguen los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a este y en función de las interacciones entre los diferentes sistemas de memoria. Así, durante este periodo, la formación de una traza en un sistema de memoria puede ser modulada por la acción de otros sistemas. Se ha podido comprobar que la administración de tratamientos que son capaces de alterar los procesos fisiológicos subyacentes a la consolidación puede interrumpir parcial o totalmente la formación de la memoria. Por ejemplo, a finales de los años treinta el neurólogo italiano Ugo Cerletti introdujo la terapia electroconvulsiva para el tratamiento de las enfermedades mentales. Posteriormente, se pudo comprobar que este tipo de terapia (todavía utilizada hoy en algunos casos) tenía efectos graves sobre la memoria de los pacientes que la recibían. Esta temática fue tratada con gran maestría en 1975 por Milos Forman en *One Flew Over the Cuckoo's Nest* (véase figura 40). Se trata de una película basada en la novela de Ken Kesey en la que se describe un cuadriculado y rígido sistema psiquiátrico estadounidense en los años setenta. La cinta muestra cómo en ese contexto, si algún paciente no respetaba las normas y salía de la rutina habitual, era sometido a una terapia con descargas eléctricas. Incluso en los casos más graves de desorden se echaba mano de la cirugía mediante la aplicación de una lobotomía frontal, tal como le sucede al protagonista Randall McMurphy, interpretado por un soberbio Jack Nicholson.

Figura 40. Bo Goldman (a la izquierda) y Michael Douglas durante el rodaje de la película de Milos Forman *One Flew Over the Cuckoo's Nest*



La traducción en español, *Alguien voló sobre el nido del cuco*.

Al igual que la traza de memoria es susceptible de ser deteriorada por tratamientos disruptores, también puede ser potenciada por otro tipo de tratamientos. De hecho, existen diferentes sistemas neurales y endocrinos que pueden facilitar la formación de las trazas de memoria. Parece ser que estos sistemas moduladores son capaces de influir sobre la formación de diferentes tipos de memorias, por lo que es posible sugerir que todos ellos podrían actuar mediante algún mecanismo común críticamente implicado en el proceso de consolidación. En definitiva, los procesos neurales subyacentes al aprendizaje y la memoria, esenciales para la adaptación del individuo al medio, pueden ser modulados por diferentes sistemas biológicos y aumentar la probabilidad de interacción flexible entre el individuo y su entorno. Uno de los sistemas moduladores capaz de facilitar los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria es el sustrato nervioso del refuerzo. En especial, la estimulación de un conjunto de fibras que atraviesan una región localizada en la base del cerebro llamada hipotálamo lateral, autoadministrada por el propio sujeto experimental, es uno de los tratamientos que con mayor consistencia ha demostrado facilitar el aprendizaje y la memoria en una gran variedad de tareas y paradigmas de memoria. Este conjunto de fibras nerviosas se denomina haz prosencefálico medial.

Desde que Olds y Milner descubrieron el fenómeno de AEIC en ratas, este procedimiento experimental ha demostrado ser una herramienta consistente en la facilitación de los procesos de aprendizaje y memoria en diferentes modelos animales. Por ejemplo, en los años setenta el equipo de investigación del Laboratorio de Neurociencia y Conducta de la Northwestern University

demonstró que tanto la estimulación como la lesión de la mayor parte de las localizaciones donde se puede inducir la conducta de AEIC eran capaces de modificar los procesos de adquisición y retención del aprendizaje. Posteriores trabajos han mostrado que la interacción funcional entre el sustrato nervioso del refuerzo y los procesos de consolidación de la memoria depende de diferentes variables que pueden modificar el efecto de la AEIC, como el momento de administración de la estimulación, el tipo y los parámetros de estimulación utilizados, el paradigma de aprendizaje evaluado, la contingencia entre estímulos o entre estímulos y respuestas durante el entrenamiento, la edad de los sujetos, el nivel de aprendizaje inicial, etc.

Es importante destacar que el componente de autoadministración del tratamiento no parece ser necesario para observar los efectos facilitadores sobre la consolidación de la memoria, dado que tanto la autoadministración (AEIC) como la administración por el experimentador de la estimulación eléctrica reforzante son capaces de inducir esos efectos. No obstante, el tratamiento autoadministrado parece tener una mayor eficacia.

El equipo de investigación de Recuperación y Potenciación de la Memoria en Sujetos Normales y con Daño Cerebral del Instituto de Neurociencias de la Universidad Autónoma de Barcelona, dirigido por el catedrático de Psicobiología Ignacio Morgado Bernal, ha utilizado durante años la AEIC como un tratamiento muy eficaz para facilitar los procesos de aprendizaje y memoria, incluso en condiciones desfavorables, como el envejecimiento o la lesión cerebral.

En general, sobre la base de múltiples evidencias experimentales del equipo de Morgado y de otros grupos de investigación, es posible destacar que la administración de este tratamiento cuando se estimula el hipotálamo lateral después del entrenamiento facilita los procesos de aprendizaje y memoria en gran variedad de paradigmas de memoria implícita. Recordemos que este tipo de memoria es aquella relacionada con el aprendizaje de hábitos, habilidades y ciertas asociaciones entre estímulos. En referencia a los efectos sobre la instauración y formación del aprendizaje, se ha podido comprobar que la AEIC del haz prosencefálico medial administrada en ratas después de cada sesión de aprendizaje facilita la adquisición de diferentes tareas de memoria implícita. Asimismo, esta técnica también mejora la retención de la información aprendida. También se ha demostrado que los efectos de la administración del tratamiento de AEIC son más potentes y efectivos que la repetición de la propia experiencia de aprendizaje. Dicho de otro modo, resulta más potente el efecto de la estimulación eléctrica del cerebro que hacer que los animales repitan una y otra vez la tarea que tienen que aprender. Imaginad si dispusiéramos de un mando a distancia que al utilizarlo mejorara nuestro aprendizaje en mayor grado que estar horas y horas delante de un libro.

Por otro lado, se ha podido comprobar que el efecto de la AEIC se puede sumar al producido por la reactivación de una memoria y causa una mayor facilitación a largo plazo de la recuperación de esa memoria. Asimismo, se ha mos-

Haz prosencefálico medial

El haz prosencefálico medial es uno de los circuitos cerebrales que constituyen el denominado sustrato nervioso del refuerzo.

trado que el tratamiento de AEIC ha sido capaz de facilitar consistentemente la consolidación de la memoria incluso en animales con muy poco entrenamiento de adquisición, lo que sugiere que ese tratamiento es más o menos efectivo en función de los niveles de aprendizaje. Otra población que también se podría ver diferencialmente favorecida por el tratamiento de AEIC es la de los animales viejos, que, por su condición fisiológica, generalmente presentan niveles de aprendizaje inferiores al de los animales jóvenes. Se ha mostrado que la AEIC del hipotálamo lateral es capaz de facilitar la adquisición del aprendizaje también durante el envejecimiento.

Otros trabajos se han centrado en los efectos de la AEIC sobre la memoria declarativa y relacional. De este modo, recientes investigaciones han analizado el efecto de este tratamiento sobre la adquisición y la retención de tareas de memoria declarativa. En esta línea, se ha demostrado que la AEIC administrada después del entrenamiento es también capaz de facilitar las memorias de tipo declarativo, concretamente la expresión flexible del aprendizaje, sin afectar, al menos de manera explícita, a su adquisición ni su retención a largo plazo. Aunque este hallazgo podría considerarse una prueba de la capacidad de la AEIC para facilitar también la memoria explícita, de manera añadida se ha podido comprobar que la AEIC administrada después del entrenamiento es capaz de facilitar también el aprendizaje y la formación de la memoria en un paradigma de memoria espacial.

En resumen, podemos destacar que la AEIC del haz prosencefálico medial administrado después del entrenamiento es capaz de facilitar diferentes tareas tanto de memoria implícita como de memoria explícita en diferentes modelos animales.

¿Podría este tratamiento facilitar la memoria en seres humanos? Recientemente, el grupo de investigación de Andrés M. Lozano en la Universidad de Toronto ha encontrado que la estimulación eléctrica del hipotálamo en un paciente tratado por su obesidad mórbida era capaz de evocar memorias autobiográficas del paciente (memoria episódica). Basándose en este resultado fortuito, los investigadores administraron al paciente tareas de memoria asociativa y demostraron que la estimulación eléctrica del hipotálamo facilitaba la memoria y que era capaz de modificar la actividad de estructuras (como el hipocampo) en el lóbulo temporal medial que resultan críticas para la formación de la memoria. Este hecho sugiere que el tratamiento de AEIC podría ser susceptible de ser aplicado en la terapéutica humana. Imaginad a un paciente con graves problemas de memoria. Si se lograra utilizar un dispositivo que pudiera mejorar su memoria, facilitaría en gran manera su adaptación a un medio que exige que recordemos constantemente información para guiar nuestra conducta.

Además de facilitar los procesos de aprendizaje y memoria, ¿la AEIC podría revertir déficits mnésicos? Dicho de otro modo, ¿podría utilizarse la estimulación del sustrato nervioso del refuerzo para recuperar una función cognitiva como la memoria, afectada, por ejemplo, por una lesión cerebral? Para contestar esta pregunta, el grupo de investigación de Ignacio Morgado puso en marcha un experimento que pretendía analizar si este tratamiento era capaz de revertir el deterioro mnésico producido por la lesión bilateral de una parte de la base del cerebro de las ratas: el núcleo parafascicular del tálamo. En este sentido, hoy sabemos que este núcleo se encuentra relacionado estrechamente con diferentes procesos cognitivos y que sus lesiones deterioran gravemente el aprendizaje y la memoria. Asimismo, existen semejanzas importantes entre los efectos conductuales de las lesiones de este núcleo en ratas y el deterioro conductual asociado a un tipo de amnesia que puede afectar al ser humano: la amnesia diencefálica humana. El grupo de Morgado demostró en 2003 que el tratamiento de AEIC no solo era capaz de anular el deterioro sobre el aprendizaje y la memoria causado por la lesión de este núcleo talámico, sino que incluso mejoraba la ejecución de las ratas lesionadas y les permitía alcanzar niveles de aprendizaje y memoria significativamente superiores a los que hubieran conseguido sin tratamiento.

Este tratamiento también puede tener efectos facilitadores cuando se administra antes del entrenamiento. Los primeros estudios sobre este tipo de tratamientos fueron realizados con estimulación eléctrica reforzante aplicada por el propio experimentador, y se estudió el efecto de este tipo de estimulación en los primeros estadios de desarrollo posnatal sobre diferentes tareas de aprendizaje en la edad adulta. Dentro de este conjunto de estudios, se observó que la estimulación del hipotálamo a los diez y quince días de edad aumentaba claramente la capacidad para adquirir un aprendizaje a las cuatro semanas de la estimulación. En animales adultos, se ha podido comprobar que el tratamiento de AEIC administrado durante diez días consecutivos es capaz de facilitar la posterior adquisición (a los diez días) de diferentes tipos de aprendizajes. Sobre la base de estos resultados, se ha sugerido que esta facilitación podría deberse a mecanismos de plasticidad neural persistentes en el tiempo. En esta línea, a finales de los años noventa, investigadores del Departamento de Neurofisiología del Instituto Nacional de Salud Mental y Neurociencias de Bangalore (India) demostraron que una exposición al tratamiento de AEIC era capaz de revertir los déficits conductuales inducidos por una lesión cerebral (lesión bilateral del fórnix) sobre la adquisición y ejecución de diferentes tareas de aprendizaje. Estos autores sugirieron que la AEIC era capaz de aminorar los efectos de la lesión, induciendo plasticidad neural en el hipocampo (estructura crítica para la consolidación de la memoria), la cual podría actuar como un mecanismo compensatorio a la lesión.

La estimulación cerebral reforzante ha demostrado ser un procedimiento capaz de modular positivamente los procesos de aprendizaje y memoria. El hecho de que la AEIC facilite distintas tareas de aprendizaje cuando es aplicada en condiciones diferentes sugiere que este tratamiento podría tener varios

modos de acción que podrían afectar a la conducta tanto a corto como a largo plazo. A corto plazo, la AEIC parece actuar sobre el proceso de la consolidación en curso de la traza de memoria. Esta hipótesis se apoya en diferentes evidencias experimentales que muestran que la eficacia del tratamiento depende de su continuidad temporal con el entrenamiento y de la contingencia entre los estímulos. Autores como Morgado han sugerido que los efectos facilitadores de la AEIC podrían deberse principalmente a una aceleración del proceso de consolidación. A favor de esta idea, resultados del grupo de investigación de Morgado, que ha analizado la retención de un aprendizaje de tipo implícito en diferentes tiempos tras su adquisición, han puesto de manifiesto que los sujetos que después de la sesión de entrenamiento recibían un tratamiento de AEIC mostraban a las veinticuatro horas un nivel de retención similar al conseguido por los sujetos sin estimulación en siete días. Por otro lado, algunos autores proponen que la AEIC administrada después del entrenamiento podría provocar un fortalecimiento retroactivo de las asociaciones establecidas por el aprendizaje. Varios trabajos se han centrado en la importancia que podría tener el componente reforzante de la AEIC en sus efectos facilitadores a corto plazo. Dentro de esta perspectiva se ha sugerido que un refuerzo (ya sea natural o artificial como la AEIC) podría actuar sobre la traza de memoria recientemente formada fortaleciéndola, manteniéndola en el curso temporal de los procesos subyacentes a la consolidación o promoviendo la asociación entre las trazas de memorias ya existentes de un estímulo y de una respuesta. Algunos autores sugieren que el factor crítico para la modulación del aprendizaje a través de este tratamiento podría deberse al incremento de la activación general del sistema nervioso durante el periodo crítico del procesamiento de la información. Esto podría explicar que los efectos facilitadores de la AEIC se den en diferentes tareas de aprendizaje que implican diferentes tipos de memoria y distintas estructuras cerebrales.

Además de los efectos a corto plazo sobre el procesamiento de la información, la AEIC del haz prosencefálico medial ha mostrado ser un modo consistente de inducción de cambios morfológicos a largo plazo en el tejido nervioso. En ratas adultas, se ha podido observar que el tratamiento de AEIC durante un periodo de diez días es capaz de inducir en diferentes zonas del cerebro un aumento de la longitud y de la arborización dendrítica en neuronas del hipotálamo lateral, de la sustancia negra, de la zona CA3 del hipocampo y de la capa V del córtex motor, un incremento en la densidad numérica de sinapsis, tanto en la región CA3 como en la capa molecular del córtex motor, así como un incremento del número de excrescencias en las dendritas apicales de CA3, posiblemente debido a una facilitación de la transmisión sináptica en la vía de las fibras musgosas hipocampales. Estos cambios parece que son duraderos y sostenibles en el tiempo, incluso sesenta días después de la finalización del tratamiento de AEIC. En esta línea se ha sugerido que los cambios encontrados en las neuronas piramidales de CA3 podrían estar relacionados con la experiencia de aprendizaje asociada a la AEIC; así, podrían aumentar la capacidad cognitiva y atencional de los animales, ya que el tratamiento de AEIC facilita la posterior adquisición de diferentes tareas de aprendizaje. Además, teniendo

en cuenta que las modificaciones estructurales de las dendritas parecen ser el principal sustrato para la modificación de las conexiones neuronales asociada con la plasticidad funcional, una hipótesis explicativa de la ocurrencia de los cambios plásticos a largo plazo después del tratamiento de AEIC podría ser que estos fueran ocasionados mediante la inducción de una potenciación a largo plazo consecuente a la estimulación eléctrica del tejido nervioso. Por otro lado, los cambios encontrados en la corteza motora probablemente respondan a un incremento en las aferencias a las neuronas piramidales desde vías sensoriomotoras, así como desde otros circuitos implicados en la planificación y ejecución de la actividad motora.

Partiendo de que los fenómenos de plasticidad neural también pueden incluir cambios neuroquímicos en el cerebro, se ha podido comprobar que la AEIC del hipotálamo es capaz de generar aumentos significativos en los niveles de diferentes sustancias neurotransmisoras (por ejemplo, aumentos significativos en los niveles de glutamato, dopamina, noradrenalina y un aumento de la actividad enzimática de la acetilcolinesterasa en el hipocampo y en el córtex motor). De este modo, las diferentes interacciones químicas inducidas por la AEIC podrían estar implicadas en los mecanismos de formación de nuevas conexiones entre las neuronas y ser las responsables de los cambios estructurales producidos, e incluso del efecto facilitador mostrado sobre las capacidades cognitivas de los animales.

De manera añadida, el equipo de investigación de Morgado ha mostrado recientemente (2009) que el tratamiento de AEIC modula la expresión de sesenta y dos genes hipocampales, de los que diez se han relacionado con los procesos de aprendizaje y memoria, y con los procesos de plasticidad sináptica. Además, muchas de las proteínas codificadas por dichos genes se han relacionado con los mecanismos de antiapoptosis. Asimismo, este mismo grupo ha podido comprobar dos años más tarde (2011) que este tratamiento induce la expresión de genes relacionados con la plasticidad sináptica en la amígdala y con los mecanismos de plegamiento proteico, lo que sugiere que estos cambios moleculares podrían estar subyacentes a la capacidad de la AEIC de revertir los déficits de memoria en sujetos que muestran deterioros cognitivos asociados a la lesión de esta estructura.

En definitiva, considerando la capacidad mostrada por la AEIC de inducción de cambios morfológicos y neuroquímicos y de modulación de la expresión génica en diferentes estructuras cerebrales, como el hipocampo y la corteza, es posible que este tratamiento facilitara la consolidación de la memoria potenciando los mecanismos de plasticidad neuronal, actuando como un mecanismo compensatorio, por ejemplo, en el caso de la existencia de déficit mnésicos producidos por lesiones cerebrales o asociados a condiciones naturales como el propio envejecimiento. Por otro lado, considerando que la dopamina desempeña un papel importante en la producción del efecto reforzante de la AEIC y teniendo en cuenta que se produce una importante liberación de este neurotransmisor ante estímulos sobresalientes que activan a los mecanis-

mos atencionales, ya sean aquellos que son reforzantes por sí mismos, aquellos que predicen refuerzo o simplemente aquellos que son llamativos por sus características intrínsecas, podría ser que el tratamiento de AEIC fuera capaz de inducir un estado óptimo atencional que posibilitara la movilización de los recursos cognitivos del sujeto para hacer frente a la situación experimental, lo que facilitaría la codificación de la información (en el caso de ser administrada antes de la adquisición de la tarea) o incluso la recuperación de la información (en el caso de ser administrada antes de la sesión de retención).

Hoy en día sabemos que existen diferentes sistemas biológicos que pueden facilitar la formación de la memoria. Parece que estos sistemas moduladores son capaces de influir sobre la formación de diferentes tipos de aprendizajes, por lo que es posible sugerir que todos ellos podrían actuar mediante algún mecanismo común críticamente implicado en el proceso de consolidación. Tal como hemos visto, uno de los sistemas neurales que se ha mostrado eficaz en la modulación positiva de la memoria ha sido el sustrato nervioso del refuerzo. Son múltiples las evidencias experimentales que han puesto de manifiesto el efecto facilitador que este sistema neural tiene sobre la consolidación de la memoria.

Considerando los efectos de la activación del sustrato nervioso del refuerzo sobre los cambios morfológicos y funcionales a largo plazo, un posible mecanismo subyacente al efecto facilitador del sustrato nervioso del refuerzo sobre la formación de la memoria podría ser a través de la inducción de los mecanismos neurobiológicos compartidos por el procesamiento de la información reforzante y por los procesos de aprendizaje y memoria de diferentes sistemas cerebrales. Los resultados de diversos trabajos experimentales han mostrado que uno de estos mecanismos podría ser la inducción de un incremento de la activación general del sistema nervioso durante el periodo crítico del procesamiento de la información. Una hipótesis alternativa a la activación cerebral inespecífica para potenciar la memoria podría ser que la AEIC activará de manera específica las estructuras críticas encargadas de consolidar la información en cada sistema de memoria. Tal como hemos comentado más arriba, recientemente se ha podido comprobar que la estimulación eléctrica del hipotálamo en un paciente facilitaba la ejecución del sujeto en tareas de memoria declarativa. Esa facilitación correlacionaba con un aumento de la actividad en las estructuras del lóbulo temporal medial que son críticas para consolidar este tipo de memorias. Por este motivo, es lógico pensar que la estimulación eléctrica pudiera afectar a los circuitos que se encuentran activos durante el proceso de formación de la memoria. En los mecanismos de plasticidad, es muy importante activar un circuito que se encuentra activo para inducir los cambios a largo plazo que sustenten el almacenamiento de la información.

Existen múltiples rasgos equivalentes entre los mecanismos de refuerzo cerebral y los procesos de aprendizaje y memoria, tanto desde una perspectiva conductual como desde una perspectiva celular y molecular. La activación general inespecífica del sistema nervioso que se produce en momentos críticos del

procesamiento de la información podría ser un punto de interacción funcional y fisiológica entre ambos. Basándose en estas evidencias, es lógico pensar que se avanzaría rápidamente en el conocimiento del refuerzo y la adicción si muchos de los trabajos se complementaran con otras investigaciones centradas en la comprensión de los mecanismos del aprendizaje y la memoria. Además, los avances en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria son básicos para desarrollar el conocimiento que permita entender y buscar tratamientos paliativos para las enfermedades neurodegenerativas.

La AEIC es una técnica que ha mostrado tener un efecto facilitador muy potente de la consolidación de la memoria implícita y explícita, e incluso puede potenciar la memoria en sujetos viejos o con amnesias causadas por daño cerebral.

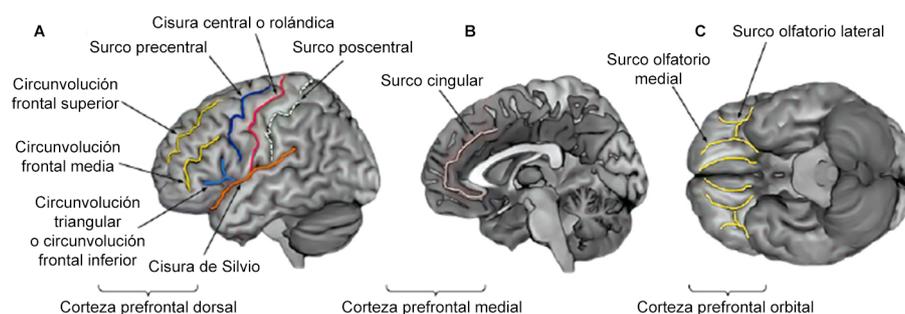
4. ¿Cómo toma las decisiones nuestro cerebro?

Tal como hemos visto en los primeros apartados, las **áreas de asociación** de la corteza cerebral ponen en marcha una integración de nivel superior al procesamiento que llevan a cabo las áreas sensoriales y motoras, con lo que se convierten en el nexo entre la neocorteza motora y la sensorial. Se trata de áreas que modifican su respuesta en función de diferentes circunstancias y que se han relacionado con las funciones cognitivas superiores, como la atención, el lenguaje, el razonamiento o la toma de decisiones.

Dentro de las áreas de asociación que intervienen en la toma de decisiones destaca la corteza de asociación prefrontal. Hay que tener presente que se ha considerado tradicionalmente a los lóbulos frontales como la parte del cerebro subyacente a aquellos aspectos que definen y caracterizan a los seres humanos, como el lenguaje, la personalidad, la inteligencia, el pensamiento abstracto, las funciones ejecutivas, la cognición social, el control atencional, etc. En el ser humano los lóbulos frontales comprenden aproximadamente el 29 % de toda la neocorteza.

El concepto de corteza prefrontal procede de las observaciones de Clinton Woolsey y Jersey Rose de los lóbulos frontales de diferentes especies de mamíferos. Estos autores comprobaron que los lóbulos frontales recibían proyecciones del núcleo dorsomedial del tálamo. En primates, la corteza prefrontal puede dividirse anatómicamente en tres grandes regiones (ved la figura 41):

Figura 41. Principales circunvoluciones, surcos y cisuras del lóbulo frontal



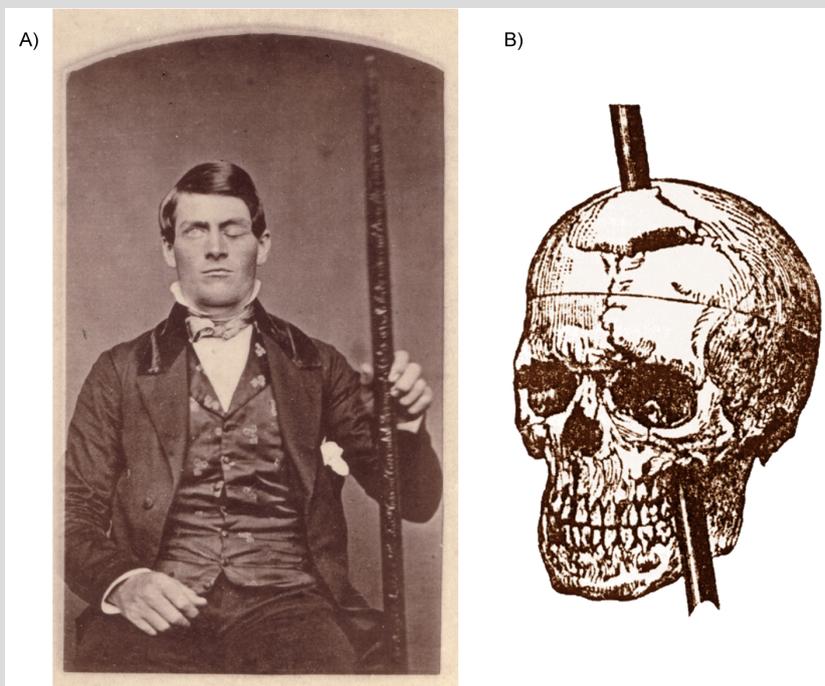
A) Cara dorsal. B) Cara medial. C) Cara basal. Notad que el surco poscentral indicado en la cara dorsal pertenece a la corteza parietal y no a la corteza frontal. Fuente: Modificado de Carmona y Moreno (2014).

- La corteza prefrontal orbital (orbitofrontal).
- La corteza prefrontal medial/cingulada.
- La corteza prefrontal dorsolateral.

La corteza prefrontal ocupa una parte sustancial del total de la neocorteza y está comunicada prácticamente con todas las regiones corticales y subcorticales, lo que la posiciona en un emplazamiento único y preferencial para monitorizar y manipular diferentes procesos cognitivos.

El caso de Phineas Gage

Figura 42



A) Phineas P. Gage (julio, 1823-mayo, 1860). Fotografía de autor desconocido previa a 1860. B) Reconstrucción de la trayectoria que recorrió la barra desde la base del cráneo hasta la parte superior de la cabeza. Después de esta lesión, Phineas Gage no podía hacer planes de futuro a largo plazo, ni actuar según las normas sociales o decidir, en el curso de una acción determinada, sobre las consecuencias ventajosas de esta (es decir, anticipar consecuencias).

Con el sorprendente caso clínico de Phineas Gage (ved la figura 42), la bibliografía científica permite ilustrar el efecto de las lesiones frontales sobre las emociones. En 1848, Phineas Gage, capataz de la línea de ferrocarriles de Vermont, sufrió un terrible accidente: una barra de hierro atravesó su cerebro, penetrando por la mejilla izquierda hasta el vértice de la cabeza (ved la figura 42B). Después de la lesión, el comportamiento emocional de Phineas Gage estaba fuera de control, de manera que era infantil y sus acciones, irresponsables. En 1848, John Harlow publicó el artículo «Una barrena atravesó la cabeza de un paciente», en el que se podía leer el caso de Phineas Gage. La barra de hierro produjo un agujero de más de 9 cm en el cráneo de este joven capataz. Cuatro semanas después del accidente, la recuperación de la herida había sido considerable, teniendo en cuenta su gravedad y la cantidad de sangre que había perdido. No obstante, los familiares y los conocidos de Gage describieron que después del percance no era el mismo: le había cambiado la personalidad. A causa de su falta de responsabilidad en la vida diaria, Phineas Gage perdió el trabajo y vivió doce años más, hasta su muerte, dependiendo de sus familiares. Actualmente, su cráneo se puede contemplar en Boston, en la Facultad de Medicina de Harvard. Pero, lamentablemente, no se hizo ninguna autopsia del cerebro. Recientemente, Antonio y Hanna Damasio, aplicando la técnica de *brainvox*, han podido reconstruir tridimensionalmente la localización de la lesión en la corteza prefrontal ventromedial. El tro-

A veces los estudiantes preguntan

A veces los estudiantes preguntan: ¿es verdad que el cerebro no madura de golpe, sino que hay regiones que tardan más en madurar que otras?

El desarrollo ontogenético del sistema nervioso sigue un curso diferencial para diferentes estructuras y regiones corticales. Por ejemplo, se ha comprobado que la amígdala madura en etapas tempranas del desarrollo, mientras que la corteza prefrontal lo hace en épocas mucho más tardías. De este modo, las áreas prefrontales son las últimas en completar el proceso de mielinización (en torno a los 18 años de edad). Esto tiene importantes implicaciones funcionales: a medida que madura la corteza prefrontal, el individuo empieza a adquirir una serie de competencias relacionadas con la capacidad de inhibición de respuestas no apropiadas, el razonamiento abstracto, el cambio del foco atencional de un estímulo a otro, etc. En esta línea, en 2008 Whittle et al. encontraron en el cerebro de adolescentes que el volumen de la corteza prefrontal derecha estaba relacionado negativamente con las conductas agresivas, mientras que el volumen de la amígdala lo estaba positivamente. Trabajos llevados a cabo a finales de la década de 1990 sugerían que aumentos en la actividad de la amígdala se relacionaban con la puesta en marcha de emociones negativas, entre ellas la agresividad, mientras que una disminución en la actividad de la corteza prefrontal se relacionaba con una disminución de la capacidad de la persona para inhibir la actividad de la amígdala y, de este modo, ejercer un control sobre la puesta en marcha de las reacciones emocionales.

zo de hierro había lesionado las superficies ventral e inferior de la corteza prefrontal y había dejado intactas las caras laterales.

De las tres regiones que configuran la corteza prefrontal, la dorsolateral presenta un papel de cardinal importancia en la toma de decisiones. En el próximo apartado vamos a analizar la implicación funcional de esta región prefrontal en tres aspectos: la toma de decisiones, el control ejecutivo del procesamiento de la información y el mantenimiento temporal de la información recién percibida o recuperada de la memoria a largo plazo cuando ya no existe en el entorno.

4.1. Corteza prefrontal dorsolateral: toma de decisiones, control ejecutivo y memoria de trabajo

La corteza prefrontal dorsolateral presenta interconexiones amplias con diferentes regiones de la neocorteza.

Las investigaciones realizadas hasta la actualidad indican que la toma de decisiones, el control ejecutivo del procesamiento de la información y el mantenimiento temporal de la información recién percibida o recuperada de la memoria a largo plazo, cuando ya no existe en el entorno (memoria de trabajo), dependen de una red que engloba diferentes regiones cerebrales. Los estudios neuropsicológicos, electrofisiológicos y de neuroimagen funcional, tanto en seres humanos como en otras especies, indican que la corteza prefrontal dorsolateral desempeña un papel crítico en el funcionamiento de esta red. Estos trabajos se han visto apoyados por los datos clínicos de pacientes con lesiones en esta región prefrontal que presentan problemas para mantener y manipular la información que no está disponible para los sentidos (memoria de trabajo), para el mantenimiento de la atención, para la planificación, para la resolución de problemas y para la toma de decisiones.

Vamos a analizar cada una de estas funciones, comenzando por la **memoria de trabajo**. Este sistema de memoria constituye un almacén de información limitado y dinámico imprescindible para el correcto funcionamiento de diferentes funciones cognitivas superiores. La corteza prefrontal dorsolateral parece ser una región crítica para mantener y manipular activamente de forma temporal una pequeña cantidad de información, de manera que pueda ser utilizada en función de las demandas del medio. Esto ayuda a proporcionar al individuo un sentido de continuidad a lo largo del tiempo. Parece que este tipo de mantenimiento y manipulación activa de la información interactúa directamente con el procesamiento de los sucesos conscientes y con la atención selectiva. Asimismo, algunos autores barajan la posibilidad de que gracias a este procesamiento son posibles las experiencias conscientes. También se ha sugerido que esta capacidad limita el procesamiento indiscriminado de toda la información que llega al individuo, concediendo un trato especial a las pequeñas porciones de información que son necesarias para la implementación de las conductas dirigidas a un fin determinado, salvaguardando a la persona

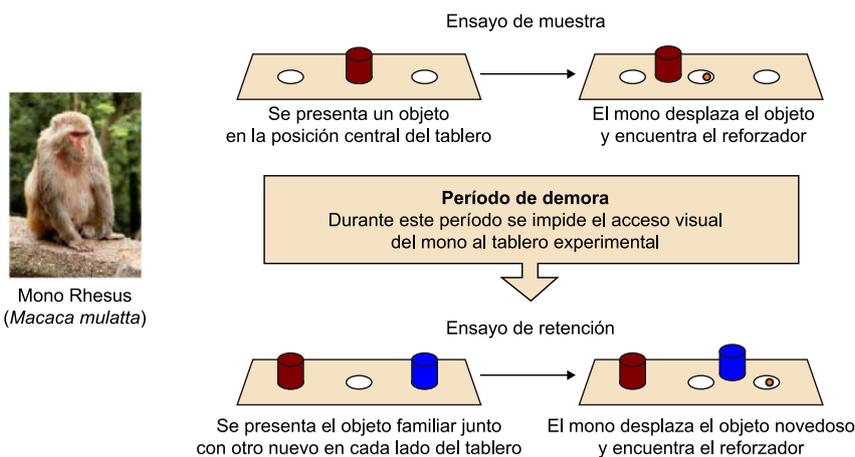
Corteza prefrontal dorsolateral

La corteza prefrontal dorsolateral se encuentra en la convexidad lateral del encéfalo (ved la figura 41) y presenta interconexiones amplias con las áreas de asociación auditiva, somatosensorial y visual, y con la corteza de asociación polimodal parietal (corteza parietal posterior). De hecho, su principal entrada de información proviene de la corteza parietal posterior y del surco temporal superior. Estas conexiones son recíprocas. Además, la corteza prefrontal dorsolateral presenta extensas conexiones con otras regiones cerebrales sobre las que también proyecta la corteza parietal posterior, como, por ejemplo, el colículo superior, los ganglios basales y la corteza cingulada.

de las interferencias de la información irrelevante. De todos modos, de lo que no parece haber duda es de que este tipo de procesamiento tiene una capacidad y una duración limitadas.

La posibilidad de mantener y manipular la información de un modo activo durante su adquisición puede resultar de gran importancia para el aprendizaje en diferentes modelos animales (ved la figura 43). Diferentes trabajos que han utilizado técnicas de neuroimagen han revelado que la corteza prefrontal dorsolateral se activa cuando los participantes están intentando mantener la información relevante de la tarea de aprendizaje. Dicha actividad persiste durante los periodos de demora en diferentes tareas evaluadas utilizadas para analizar la memoria de trabajo de los individuos. Otras regiones corticales y estructuras subcorticales también muestran una actividad similar durante tareas que implican periodos cortos de demora. Por esta razón, la corteza prefrontal parece formar parte de un sistema neural más complejo implicado en el mantenimiento y la manipulación activa de la información. Dicho sistema estaría estrechamente relacionado con las funciones ejecutivas.

Figura 43



Observación

En el lenguaje se da un claro ejemplo de aprendizaje de tipo implícito. Frecuentemente, las reglas y regularidades de la gramática (incluso también el significado) son inferidas de manera inconsciente usando diferentes modos de aprendizaje implícito. La corteza prefrontal dorsolateral podría contribuir de una forma crítica a este tipo de aprendizaje.

Se ha podido comprobar que en las regiones análogas a la corteza prefrontal dorsolateral en primates no humanos, un número ingente de neuronas responden a varios tipos de estímulos pero su respuesta es más marcada cuando el estímulo desaparece y el animal tiene que recordarlo durante un breve espacio de tiempo para llevar a cabo una respuesta. Las lesiones experimentales de la corteza prefrontal dorsolateral provocan un deterioro intenso en la realización de este tipo de tareas, que es proporcional al tiempo de demora (a mayor demora, mayor deterioro). El grupo de Fuster (1997) registró la actividad de la corteza prefrontal mientras los primates no humanos llevaban a cabo una tarea demorada. Estos autores demostraron que las neuronas de esta región cortical mostraban una actividad persistente y sostenida durante el periodo de demora. Esta actividad permanecía hasta que el sujeto experimental realizaba la respuesta. Investigadores del grupo de Goldman-Rakic descubrieron que la cantidad de actividad neural sostenida mostrada durante el periodo de demora por las neuronas de la corteza prefrontal predecía si la tarea se aprendería o no. De este modo, cuando la actividad cortical durante el periodo de demora era débil, el olvido de los estímulos resultaba mayor. Fuente: Modificado de Miranda García, Adrover-Roig, Sánchez Cubillo y Muñoz Marrón (2014).

La memoria de trabajo se sustenta en una red neural que engloba diferentes regiones cerebrales. La corteza prefrontal dorsolateral parece dirigir el control cognitivo en las operaciones de memoria de trabajo a través de sus conexiones con la corteza parietal y con diferentes regiones sensoriales.

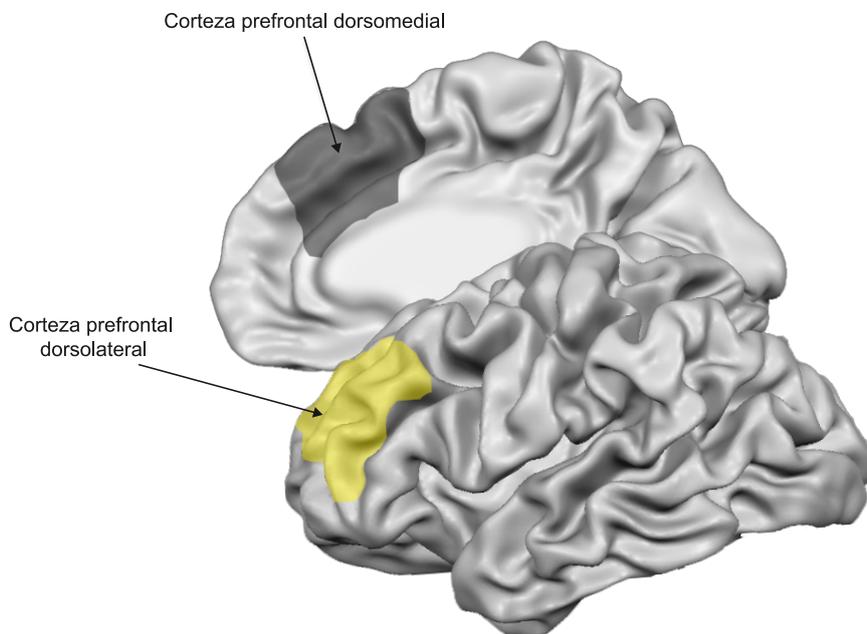
El concepto de **funciones ejecutivas** describe un conjunto de procesos de control cognitivo que nos permite utilizar nuestras percepciones, el conocimiento que tenemos del mundo y de nosotros mismos y la información relacionada

con nuestras metas y preferencias para seleccionar la acción o los pensamientos de una multitud de posibilidades y opciones, adecuándolos a las demandas ambientales. Se trata de procesos cognitivos que nos hacen capaces de suprimir algunos pensamientos y activar otros, permitiéndonos incluso simular planes y considerar las posibles consecuencias de dichos planes. Las funciones ejecutivas dan sustento a la flexibilidad cognitiva, facilitando que podamos pensar y actuar de manera creativa y original. Dependiendo de las circunstancias en las que se ponen en marcha, dichos procesos pueden ser conscientes o inconscientes.

Imaginemos la situación hipotética de que vamos corriendo para alcanzar un autobús de la línea regular que nos lleva de vuelta a casa después de un día duro de trabajo y de repente alguien se cruza en nuestra trayectoria. En ese caso tenemos dos opciones: o parar y dejar de correr detrás del autobús o cambiar nuestra dirección para evitar chocar con esa persona. Incluso en situaciones tan sencillas y cotidianas como la que se acaba de describir, el control cognitivo y las funciones ejecutivas resultan de cardinal importancia. En este sentido, los procesos de control cognitivo se utilizan en paralelo para evitar acciones no deseadas y conseguir objetivos concretos.

Distintos trabajos han mostrado que son varias las regiones cerebrales implicadas en el control ejecutivo de la información. Entre esas regiones destacan la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza prefrontal dorsomedial (ved la figura 44). No obstante, también participan en estas funciones otras regiones corticales y subcorticales.

Figura 44. Corteza prefrontal dorsolateral y dorsomedial



La corteza prefrontal dorsolateral y dorsomedial parecen trabajar de manera conjunta en el control cognitivo. No obstante, cada región parece tener un papel diferencial: la corteza prefrontal dorsolateral se encarga fundamentalmente del ajuste de la conducta y la corteza prefrontal dorsomedial de la monitorización de la ejecución. Asimismo, ambas regiones muestran una organización topográfica que refleja las demandas cognitivas de la tarea. Recientemente Taren y colaboradores (2011), utilizando resonancia magnética funcional en estado de reposo (ved el capítulo 2), han encontrado un gradiente de conectividad posterior-anterior entre estas dos regiones, de modo que las zonas posteriores de la corteza prefrontal dorsomedial se encuentran máximamente conectadas con las zonas posteriores de la corteza prefrontal dorsolateral, y lo mismo ocurre con las zonas más anteriores de las dos regiones corticales.

La corteza prefrontal dorsolateral está implicada en los sistemas de control cognitivo que nos posibilitan actuar de forma flexible, iniciando, inhibiendo o cambiando la conducta o los pensamientos en función de nuevas reglas o demandas. Cuando las demandas son simples, parecen estar más implicadas las porciones posteriores, mientras que cuando las demandas son de alta carga cognitiva se requiere a las porciones más anteriores. Por su parte, la corteza prefrontal dorsomedial monitoriza el comportamiento y señala la necesidad de aumentar la asignación de control ejecutivo, presentando una organización topográfica posterior-anterior similar a la mostrada por la corteza prefrontal dorsolateral.

Nuestro cerebro empieza a **tomar decisiones** en el momento en el que nos levantamos por la mañana. A pesar de que los seres humanos tendemos a centrar nuestra atención en las decisiones complejas, como a quién vamos a votar en las próximas elecciones o qué carrera vamos a estudiar, todos los animales necesitan tomar decisiones. Se trata de un proceso básico ampliamente conservado desde un punto de vista filogenético. Frecuentemente nuestras decisiones parecen inconsistentes o incluso irracionales, parecen no estar fundamentadas en lo que podría ser una evaluación sensata y reflexiva de las circunstancias y de las opciones que tenemos a nuestra disposición. Es necesario tener presente que el cerebro se ha ido esculpiendo a lo largo de la evolución para fomentar la supervivencia y la reproducción de nuestra especie. Nuestros cerebros reflejan ese pasado, sobre la base de unos mecanismos que eran esenciales para la supervivencia en nuestros antepasados homínidos pero que hoy en día no resultan necesarios para dar respuesta a las necesidades de la sociedad en la que vivimos. No obstante, influyen en las decisiones que tomamos. De este modo, a menudo no somos conscientes de que muchas de nuestras decisiones están siguiendo ciertas reglas simples y eficientes orquestadas por la evolución. Los resultados de dichas decisiones no parecen racionales en el contexto del mundo que vivimos, aunque parecerían más racionales si los examináramos desde la perspectiva de cómo ha evolucionado nuestro sistema nervioso.

La toma de decisiones requiere la integración y la evaluación de múltiples factores. Unos factores son externos a la persona, mientras que otros son de naturaleza interna. Uno de los primeros factores que se tiene en cuenta es el valor: antes de tomar una decisión, se analiza y compara el valor de cada una de las opciones posibles. En este sentido, la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza cingulada anterior dorsal actúan de manera conjunta y complementaria para comparar diferentes opciones, elegir e implementar la elección en el curso de una acción y promover, de este modo, la consecución de la opción más valiosa para la persona.

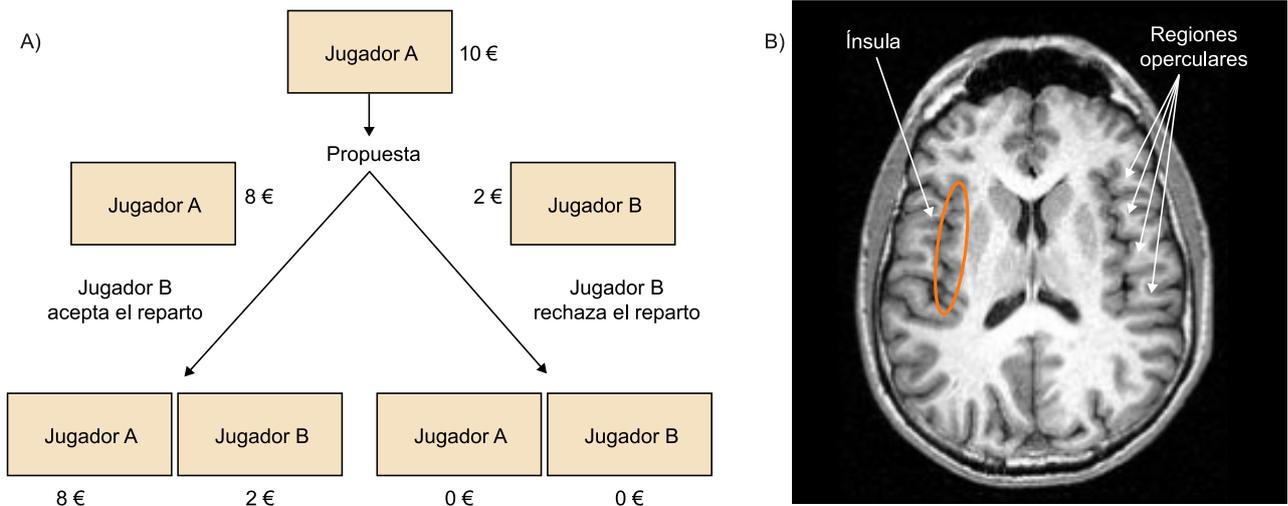
La actualización es un aspecto esencial en la toma de decisiones dado que nuestras preferencias van cambiando constantemente a lo largo del tiempo fruto de las experiencias que vamos teniendo. Imaginemos la situación hipo-

tética de que nos vamos de pesca a un lago y resulta que la orilla en la que nos encontramos se encuentra atestada de pescadores. Sabemos, por otras veces que hemos ido a pescar, que a una hora de camino hay un recoveco en el lago que tiene una poza en la que siempre hemos encontrado peces en abundancia. Decidimos caminar esa hora para llegar a la poza. A pesar de que la opción de quedarnos en el lago es menos costosa para nosotros (puesto que no hemos de caminar), nos decidimos por ir a la poza. Ahora supongamos que vamos a la poza y no pescamos nada. La situación ha cambiado y nosotros automáticamente modificamos la información almacenada que tenemos sobre esta poza: actualizamos la información en nuestro cerebro.

¿Qué sucede en nuestro cerebro cuando nos piden que elijamos para desayunar entre un donut o un yogur con fruta? Sabemos que el yogur es una alternativa más sana, pero nuestros sistemas neurales de refuerzo pueden hacer que el donut nos atraiga más, dado que el sabor de este puede ser más gratificante. En un estudio de Hare y colaboradores (2009) se comprobó que la actividad de la corteza prefrontal ventromedial correlacionaba con la preferencia por el gusto del alimento, independientemente de si se trataba de un alimento saludable o no. Por otro lado, la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral fue mayor en aquellos ensayos en los que se descartaba de la elección un alimento preferido por el sujeto pero no saludable (por ejemplo, el donut). Podría ser que la corteza prefrontal ventromedial originalmente hubiera evolucionado para analizar el valor de las opciones a corto plazo, mientras que la corteza prefrontal dorsolateral lo hubiera hecho para proporcionarnos la capacidad para incorporar en nuestras decisiones consideraciones del valor a largo plazo de las opciones. De todos modos, las personas no siempre tomamos las decisiones mediante una evaluación racional que sopesa los costes y beneficios de estas a corto o a largo plazo; muchas decisiones las hacemos siguiendo reglas que nos permiten simplificar las situaciones más complejas o difíciles. A falta de más información, solemos decantarnos por la opción más familiar. Esto nos posibilita una decisión más rápida y sencilla, dado que lo familiar correlaciona con la popularidad y con otras características positivas. En este sentido, huimos de la ambigüedad y de las situaciones en las que desconocemos las probabilidades de los posibles resultados. Por ejemplo, imaginad que a una persona que no sabe nada de polo, le piden que apueste una cantidad importante de dinero por uno de los equipos que se deben enfrentar en un partido. En situaciones de ambigüedad (como la de la apuesta en un partido de polo) en las que se tiene que tomar una decisión sin casi información, se activa la corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal dorsolateral. La primera debido, seguramente, a que la situación es vivida como algo aversivo, dado que la mayoría de las personas son reacias a la ambigüedad. En el caso de la corteza prefrontal dorsolateral, su activación reflejaría la necesidad de pensar sobre las posibles probabilidades para construir una regla de decisión: no tenemos información pero aun así vamos a buscar posibles indicios sobre los que sustentar la decisión.

Juego del ultimátum

Figura 45



A) Juego del ultimátum. B) Resonancia magnética estructural en la que se muestra la ubicación de la ínsula y de las regiones operculares. La ínsula es una región de la corteza cerebral que se encuentra enterrada en el surco lateral, ocupando zonas subyacentes a porciones del lóbulo frontal, parietal y temporal. Estas regiones de estos tres lóbulos que cubren la ínsula se denominan regiones operculares (opérculo frontal, opérculo parietal y opérculo temporal). El surco circular perfila la ínsula y delimita sus fronteras con las áreas operculares. Desde un punto de vista funcional, la información olfativa procedente del núcleo ventral posteromedial del tálamo llega a la corteza gustativa que se encuentra en la ínsula y en la superficie medial del opérculo frontal, cerca de la base del surco central. Asimismo, la parte posterior de la ínsula se encuentra relacionada con el procesamiento de la información vestibular. Diferentes estudios de neuroimagen funcional han puesto de manifiesto que esta región de la corteza resulta esencial para detectar el disgusto en los otros y para experimentar el propio disgusto. Para entender las emociones de los otros, quizá sea necesario experimentarlas de algún modo en uno mismo. Esto explicaría por qué una misma parte de la ínsula anterior se activa cuando se identifica el disgusto en los otros y cuando se experimenta el disgusto de manera directa y personal. Evidencias recientes sugieren que las porciones anteriores de la ínsula anterior podrían desempeñar un papel crítico en la conciencia.

Diferentes trabajos han mostrado que las emociones pueden intervenir en los procesos de toma de decisiones dando lugar a determinados sesgos que podríamos categorizar de irracionales. Partiendo de este contexto, lanzamos una cuestión al lector: ¿perderíais dinero para castigar a una persona que sabe que se ha comportado de manera injusta? Distintos grupos de investigación han intentado explorar cómo las emociones pueden configurar la manera como tomamos las decisiones, y cómo la información social y la cooperación entre los individuos pueden ser factores de gran importancia en los procesos de control cognitivo. Un paradigma muy utilizado en investigación sobre cognición social ha sido el juego del ultimátum. En él, dos jugadores se han de enfrentar en un contexto en el que la cooperación genera consecuencias positivas para ambos. En este sentido, al jugador A se le proporciona una cantidad de dinero (por ejemplo, 10 euros). A partir de aquí, este jugador tiene que decidir cómo quiere repartir este dinero entre él y otro jugador (jugador B). Supongamos que decide quedarse con 8 euros y darle 2 euros al jugador B (ved la figura 45A). Una vez realizada la repartición, el jugador B debe decidir si acepta la propuesta del jugador A o la rechaza. Si acepta la propuesta, el dinero se reparte tal como había planteado el jugador A. No obstante, si el jugador B rechaza la propuesta, ninguno de los dos participantes se lleva dinero. Racionalmente, el jugador B debería aceptar la propuesta del jugador A, dado que es más positivo llevarse 2 euros que no llevarse nada. No obstante, en situaciones de este tipo una gran mayoría de personas rechazan las ofertas injustas, como una forma de censurar conductas antisociales o no cooperativas. Por este motivo, el riesgo al rechazo social empuja a muchas personas a ofrecer ofertas más justas. Las ofertas injustas en este juego se han relacionado con la activación de la ínsula de Reil (ved la figura 45B). La activación de esta estructura aumenta con la injusticia en la cantidad que se ofrece: cuanto mayor activación se da en esta estructura, resulta más probable que se rechace una oferta. Por otro lado, en este tipo de situaciones también se activa la corteza prefrontal dorsolateral, independientemente de que la oferta sea o no injusta. La ínsula procesa los componentes afectivos de la decisión, mientras que la corteza prefrontal dorsolateral se encarga de la evaluación racional de los resultados. De este modo, la activación de la ínsula nos proporciona una señal emocional que puede anular una evaluación más racional de los resultados llevada a cabo por la corteza prefrontal dorsolateral.

Si habéis comprendido

Si habéis comprendido cómo se organizan anatómicamente y funcionalmente los sistemas neurales que incluyen la corteza prefrontal ventromedial, la ínsula y la corteza prefrontal dorsolateral, deberíais ser capaces de entender cuál es el papel diferencial de estas regiones corticales para fundamentar las decisiones que determinan nuestras acciones en el día a día y cuál es la relación que sostiene cada una de ellas con el procesamiento de la información emocional y reforzante vinculado a la toma de decisiones.

Bibliografía

Artículos

- Abler, B., Walter, H., Erk, S., Kammerer, P. y Spitzer, M.** (2006). Prediction error as a linear function of reward probability is coded in the human nucleus accumbens. *Neuroimage*, 31, 790-795.
- Aldavert-Vera, L., Costa-Miserachs, D., Massanés-Rotger, E., Soriano-Mas, C., Segura-Torres, P., y Morgado-Bernal, I.** (1997). Facilitation of a distributed shuttle-box conditioning with posttraining intracranial self-stimulation in old rats. *Neurobiology of learning and memory*, 67, 254-258.
- Aldavert-Vera, L., Segura-Torres, P., Costa-Miserachs, D., y Morgado-Bernal, I.** (1996). Shuttle-box memory facilitation by posttraining intracranial self-stimulation: differential effects in rats with high and low basic conditioning levels. *Behavioral neuroscience*, 110, 346-352.
- Azevedo F. A., Carvalho, L. R., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferretti, R. E., Leite, R. E., Jacob Filho, W., Lent, R., y Herculano-Houzel, S.** (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol*, 513 (5), 532-541.
- Ballard, K. y Knutson, B.** (2009). Dissociable neural representations of future reward magnitude and delay during temporal discounting. *Neuroimage*, 45, 143-150.
- Bayer, H. y Glimcher, P.** (2005). Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. *Neuron*, 47, 129-141.
- Belova, M., Paton, J., Morrison, S., y Salzman, C.** (2007). Expectation modulates neural responses to pleasant and aversive stimuli in primate amygdala. *Neuron*, 55, 970-984.
- Berns, G., McClure, S., Pagnoni, G., y Montague, P.** (2001). Predictability modulates human brain response to reward. *Journal of neuroscience*, 21, 2793-2798.
- Bindu, P. y Desiraju, T.** (1990). Increase of dendritic branching of CA3 neurons of hippocampus and self-stimulation areas in subjects experiencing self-stimulation of lateral hypothalamus and substantia nigra-ventral tegmental area. *Brain research*, 527, 171-175.
- Bray, S. y O'Doherty, J.** (2007). Neural coding of reward-prediction error signals during classical conditioning with attractive faces. *J Neurophysiol*, 97, 3036-3045.
- Breiter, H. C., Aharon, I., Kahneman, D., Dale, A., y Shizgal, P.** (2001). Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron*, 30, 619-639.
- Brischoux, F., Chakraborty, S., Brierley, D., y Ungless, M.** (2009). Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 4894-4899.
- Bromberg-Martin, E. y Hikosaka, O.** (2009). Midbrain dopamine neurons signal preference for advance information about upcoming rewards. *Neuron*, 63, 119-126.
- Bromberg-Martin, E., Matsumoto, M., y Hikosaka, O.** (2010a). Distinct tonic and phasic anticipatory activity in lateral habenula and dopamine neurons. *Neuron*, 67, 144-155.
- Bromberg-Martin, E., Matsumoto, M., y Hikosaka, O.** (2010b). Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, 68 (5), 815-834.
- Bunzeck, N. y Duzel, E.** (2006). Absolute coding of stimulus novelty in the human substantia nigra/VTA. *Neuron*, 51, 369-379.
- Chapin, J. K.** (2004). Using multi-neuron population recordings for neural prosthetics. *Nat Neurosci*, 7 (5), 452-455.
- Cohen, J. D., Botvinick M., y Carter, C. S.** (2000). Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nat Neurosci*, 3 (5), 421-423.
- Cohen, M. X., Axmacher, N., Lenartz, D., Elger, C. E., Sturm, V., y Schlaepfer, T. E.** (2009). Neuroelectric signatures of reward learning and decision-making in the human nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1649-1658.

- D'esposito, M., Cooney, J. W., Gazzaley, A., Gibbs, S. E., y Postle, B. R.** (2006). Is the prefrontal cortex necessary for delay task performance? Evidence from lesion and fMRI data. *J Int Neuropsychol Soc.*, 12 (2), 248-260.
- Dreher, J. C., Kohn, P., y Berman, K. F.** (2006). Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cereb Cortex*, 16, 561-573.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., y Taub, E.** (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, 270 (5234), 305-307.
- Elliot, R., Friston, K., y Dolan, R.** (2000). Dissociable neural response in human reward systems. *Journal of neuroscience*, 20, 6159-6165.
- Fan, J., Flombaum, Ji., Mccandlis, B. D., Thomas, K. M., y Posner, M. I.** (2003). Cognitive and brain consequences of conflict. *Neuroimage*, 18 (1), 42-57.
- Fiorillo, C., Newsome, W., y Schultz, W.** (2008). The temporal precision of reward prediction in dopamine neurons. *Nature neuroscience*, 11, 966-973.
- Fiorillo, C., Tobler, P., y Schultz, W.** (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, 299, 1898-1902.
- Flagel, S., Clark, J., Robinson, T., Mayo, L., Czuj, A., y Willuhn, I. et al.** (2011). A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature*, 469 (7328), 53-57.
- Funahashi, S., Chafee, M. V., y Goldman-Rakic, P. S.** (1993). Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature*, 365 (6448), 753-756.
- Gottfried, J. A., O'Doherty, J., y Dolan R. J.** (2003). Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*, 301, 1104-1107.
- Grace, A., Floresco, S., Goto, Y., y Lodge, D.** (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in neurosciences*, 30, 220-227.
- Hamani, C., McAndrews, M., Cohn, M., Oh, M., Zumsteg, D., y Shapiro, C. et al.** (2008). Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Annals of neurology*, 63 (1), 119-123.
- Herculano-Houzel, S.** (2009). The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci*, 3, 31.
- Hollerman, J. y Schultz, W.** (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nature neuroscience*, 1, 304-309.
- Horvitz, J.** (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience*, 96, 651-656.
- Huguet, G., Aldavert-Vera, L., Kádár, E., Peña de Ortiz, S., Morgado-Bernal, I., y Segura-Torres, P.** (2009). Intracranial self-stimulation to the lateral hypothalamus, a memory improving treatment, results in hippocampal changes in gene expression. *Neuroscience*, 162 (2), 359-374.
- Jensen, J., Smith, A., Willeit, M., Crawley, A., Mikulis, D., y Vitcu, I. et al.** (2007). Separate brain regions code for salience vs. valence during reward prediction in humans. *Human brain mapping*, 28, 294-302.
- Joshua, M., Adler, A., Prut, Y., Vaadia, E., Wickens, J., y Bergman, H.** (2009). Synchronization of midbrain dopaminergic neurons is enhanced by rewarding events. *Neuron*, 62, 695-704.
- Kadar, E., Aldavert-Vera, L., Huguet, G., Costa-Miserachs, D., Morgado-Bernal, I., y Segura-Torres, P.** (2011). Intracranial self-stimulation induces expression of learning and memory-related genes in rat amygdala. *Genes, brain, and behavior*, 10 (1), 69-77.
- Knutson B., Adams C. M., Fong G. W., y Hommer D.** (2001a). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci*, 21, RC159.
- Knutson, B., Bhanji, J. P., Cooney, R. E., Atlas, L. Y., y Gotlib, I. H.** (2008). Neural responses to monetary incentives in major depression. *Biol Psychiatry*, 63, 686-692.

- Knutson, B., Fong, G. W., Adams, C. M., Varner, J. L., y Hommer, D.** (2001b). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*, 12, 3683-3687.
- Knutson, B., Fong, G. W., Bennett, S. M., Adams, C. M., y Hommer, D.** (2003). A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage*, 18, 263-272.
- Knutson, B., Rick, S., Wimmer, G. E., Prelec, D., y Loewenstein, G.** (2007). Neural predictors of purchases. *Neuron*, 53 (1), 147-156.
- Knutson, B., Taylor, J., Kaufman, M., Peterson, R., y Glover, G.** (2005). Distributed neural representation of expected value. *J Neurosci*, 25, 4806-4812.
- Knutson, B., Westdorp, A., Kaiser, E., y Hommer, D.** (2000). FMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage*, 12, 20-27.
- Kobayashi, S. y Schultz, W.** (2008). Influence of reward delays on responses of dopamine neurons. *Journal of neuroscience*, 28, 7837-7846.
- Kuhnen, C. M. y Knutson, B.** (2005). The neural basis of financial risk taking. *Neuron*, 47 (5), 763-770.
- Ljungberg, T., Apicella, R., y Schultz, W.** (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioural reactions. *Journal of neurophysiology*, 67, 145-163.
- Macdonald, A. W. 3rd., Cohen, J. D., Stenger, V. A., y Carter, C. S.** (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288 (5472), 1835-1838.
- Matsumoto, M. y Hikosaka, O.** (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, 459.
- McClure, S. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G., y Cohen, J. D.** (2004). Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science*, 306, 503-507.
- Nieuwenhuis, S., Heslenfeld, D. J., von Geusau, N. J., Mars, R. B., Holroyd, C. B., y Yeung, N.** (2005). Activity in human reward-sensitive brain areas is strongly context dependent. *Neuroimage*, 25, 1302-1309.
- Nomoto, K., Schultz, W., Watanabe, T., y Sakagami, M.** (2010). Temporally extended dopamine responses to perceptually demanding reward-predictive stimuli. *Journal of neuroscience*, 30, 10692-10702.
- O'Doherty, J., Critchley, H., Deichmann, R., y Dolan, R. J.** (2003). Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. *J Neurosci*, 23, 7931-7939.
- O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., y Andrews, C.** (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*, 4, 95-102.
- Olds J. y Milner P.** (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, 47, 419-427.
- Oya, H., Adolphs, R., Kawasaki, H., Bechara, A., Damasio, A., y Howard III, M. A.** (2005). Electrophysiological correlates of reward prediction error recorded in the human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 8351-8356.
- Oyama, K., Hernadi, I., Iijima, T., y Tsutsui, K.** (2010). Reward prediction error coding in dorsal striatal neurons. *Journal of neuroscience*, 30, 11447-11457.
- Preusschoff, K., Bossaerts, P., y Quartz, S. R.** (2006). Neural differentiation of expected reward and risk in human subcortical structures. *Neuron*, 51, 381-390.
- Ramnani, N., Elliott, R., Athwal, B. S., y Passingham, R. E.** (2004). Prediction error for free monetary reward in the human prefrontal cortex. *Neuroimage*, 23, 777-786.
- Ranganath, C.** (2006). Working memory for visual objects: complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Neuroscience*, 139 (1), 277-289.

Rao, B., Desiraju, T., Meti, B., y Raju, T. (1994). Plasticity of hippocampal and motor cortical pyramidal neurons induced by self-stimulation experience. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 38, 23-28.

Redolar-Ripoll, D., Aldavert-Vera, L., Soriano-Mas, C., Segura-Torres, P., y Morgado-Bernal, I. (2002). Intracranial self-stimulation facilitates memory consolidation, but not retrieval: its effects are more effective than increased training. *Behavioural brain research*, 129, 65-75.

Redolar-Ripoll, D., Soriano-Mas, C., Guillazo-Blanch, G., Aldavert-Vera, L., Segura-Torres, P., y Morgado-Bernal, I. (2003). Posttraining intracranial self-stimulation ameliorates the detrimental effects of parafascicular thalamic lesions on active avoidance in young and aged rats. *Behavioral neuroscience*, 117, 246-256.

Rotllant, D., Nadal, R., y Armario, A. (2007). Differential effects of stress and amphetamine administration on Fos-like protein expression in corticotropin releasing factor-neurons of the rat brain. *Dev Neurobiol*, 67 (6), 702-714.

Ruiz-Medina, J., Morgado-Bernal, I., Redolar-Ripoll, D., Aldavert-Vera, L., y Segura-Torres, P. (2008). Intracranial self-stimulation facilitates a spatial learning and memory task in the Morris water maze. *Neuroscience*, 154 (2), 424-430.

Ruiz-Medina, J., Redolar-Ripoll, D., Morgado-Bernal, I., Aldavert-Vera, L., y Segura-Torres, P. (2008). Intracranial self-stimulation improves memory consolidation in rats with little training. *Neurobiology of learning and memory*, 89, 574-581.

Rushworth, M. F. (2008). Intention, choice, and the medial frontal cortex. *Ann N Y Acad Sci.*, 1124, 181-207.

Schoenemann, P. T., Sheehan M. J., y Glotzer L. D. (2005). Prefrontal white matter volume is disproportionately larger in humans than in other primates. *Nat Neurosci*, 8 (2), 242-252.

Schultz, W., Apicella, P., y Ljungberg, T. (1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *Journal of neuroscience*, 13, 900-913.

Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E., y Ljungberg, T. (1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *Journal of neuroscience*, 12, 4595-4610.

Segura-Torres, P., Aldavert-Vera, L., Gatell-Segura, A., Redolar-Ripoll, D., Morgado-Bernal, I. (2010). Intracranial self-stimulation recovers learning and memory capacity in basolateral amygdala-damaged rats. *Neurobiology of learning and memory*, 93 (1), 117-126.

Shankaranarayana Rao, B., Raju, T., y Meti, B. (1998). Long-lasting structural changes in CA3 hippocampal and layer V motor cortical pyramidal neurons associated with self-stimulation rewarding experience: a quantitative Golgi study. *Brain research bulletin*, 47, 95-101.

Smith, E. E. y Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657-1661.

Soriano-Mas, C., Redolar-Ripoll, D., Aldavert-Vera, L., Morgado-Bernal, I., y Segura-Torres, P. (2005). Post-training intracranial self-stimulation facilitates a hippocampus-dependent task. *Behavioural brain research*, 160 (1), 141-147.

Soriano-Mas, C., Redolar-Ripoll, D., Guillazo-Blanch, G., Morgado-Bernal, I., y Segura-Torres, P. (2007). Intracranial self-stimulation after memory reactivation: immediate and late effects. *Brain research bulletin*, 74 (1-3), 51-57.

Tanaka, S., Doya, K., Okada, G., Ueda, K., Okamoto, Y., y Yamawaki, S. (2004). Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nature neuroscience*, 7, 887-893.

Taren, A. A., Venkatraman V., y Huettel, S. A. (2011). A parallel functional topography between medial and lateral prefrontal cortex: evidence and implications for cognitive control. *J Neurosci*, 31 (13), 5026-5031.

Taub, E., Ellman S. J., y Berman, A. J. (1966). Deafferentation in monkeys: effect on conditioned grasp response. *Science*, 151 (710), 593-594.

Taub E., Perrella P., y Barro G. (1973). Behavioral development after forelimb deafferentation on day of birth in monkeys with and without blinding. *Science*, 181 (103), 959-960.

Tobler, P., Fiorillo, C., y Schultz, W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science*, 307, 1642-1645.

Tremblay, L. y Schultz, W. (2000). Modifications of reward expectation-related neuronal activity during learning in primate orbitofrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, 83, 1877-1885.

Ungless, M., Magill, P., y Bolam, J. (2004). Uniform inhibition of dopamine neurons in the ventral tegmental area by aversive stimuli. *Science*, 303, 2040-2042.

Yacubian, J., Glascher, J., Schroeder, K., Sommer, T., Braus, D. F., y Buchel, C. (2006). Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *J Neurosci*, 26, 9530-9537.

Yoganarasimha, D. y Meti, B. (1999). Amelioration of fornix lesion induced learning deficits by self-stimulation rewarding experience. *Brain research*, 845, 246-251.

Revisiones

Deacon, T. W. (1997). What makes the human brain different? *Annu. Rev. Anthropol.*, 26, 337-357.

Grabenhorst, F. y Rolls E. T. (2011). Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 15, 56-67.

Krawczyk, D. C. (2002). Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neurosci Biobehav Rev*, 26, 631-664.

Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*, 6, 691-702.

Le Bihan, D. (2003). Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci*, 4, 469-480.

Chadha, A. y Booth, J. R. (2011). The brain network for deductive reasoning: a quantitative meta-analysis of 28 neuroimaging studies. *J Cogn Neurosci*, 23, 3483-3497.

Ranganath, C. y Ritchey, M. (2012). Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 13 (10), 713-726.

Rilling, J. K. y Sanfey, A. G. (2011). The neuroscience of social decision-making. *Annu Rev Psychol*, 62, 23-48.

Rizzolatti, G. y Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci*, 27, 169-192.

Roth, G. y Dicke, U. (2005). Evolution of the brain and intelligence. *Trends Cogn Sci.*, 9 (5), 250-257.

Rushworth, M. F., Noonan, M. P., y Boorman, E. D. et al. (2011). Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron*, 70, 1054-1069.

Toga, A. W., Thompson, P. M., y Sowell, E. R. (2006). Mapping brain maturation. *Trends Neurosci*, 29, 148-159.

Baxter, M. y Murray, E. (2002). The amygdala and reward. *Nature reviews neuroscience*, 3, 563-573.

Berke, J. y Hyman, S. (2000). Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron*, 25, 515-532.

Berridge, K. y Robinson, T. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain research review*, 28 (3), 309-369.

Berridge, K., Robinson, T., y Aldridge, J. (2009). Dissecting components of reward: «liking», «wanting», and learning. *Current opinion in pharmacology*, 9 (1), 65-73.

Haber, S. N. y Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35 (1), 4-26.

Ikemoto, S. (2010). Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 35 (2), 129-150.

Ikemoto, S. y Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain research review*, 31, 6-41.

Murray, E. (2007). The amygdala, reward and emotion. *Trends in cognitive sciences*, 11 (11), 489-497.

Redgrave, P. y Gurney, K. (2006). The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nature reviews neuroscience*, 7, 967-975.

Robbins, T. y Everitt, B. (1996). Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current opinion in neurobiology*, 6, 228-236.

Schultz, W. (2010). Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behavioral and brain functions*, 6 (24), 1-9.

Wise, R. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature reviews neuroscience*, 5, 483-494.

Goel, V. (2007). Anatomy of deductive reasoning. *Trends Cogn Sci*, 11, 435-441.

Libros

Bermúdez-Rattoni, F. (Ed.). (2007). *Neural Plasticity and Memory: From Genes to Brain Imaging*. Boca Raton (FL): CRC Press.

Kuhn, C. M. y Koob, G. F. (Ed.). (2010). *Advances in the Neuroscience of Addiction* (2.^a ed.). Boca Raton (FL): CRC Press.

Puelles López, J., Martínez Pérez, S., y Martínez de la Torre, M. (2008). *Neuroanatomía*. Madrid: Panamericana.

Redolar, D. (2012). *El cerebro cambiante*. Barcelona: Editorial UOC.

Redolar, D. (2008). *Cerebro y adicción*. Barcelona: Editorial UOC.

Redolar, D. (2014). *Neurociencia cognitiva*. Madrid: Panamericana.

Vanderah, T. W. y Gould, D. J. (2016). *Nolte's the Human Brain*. Philadelphia: Elsevier.