ALMA Cultura y Medicina - Volumen 6, Número 3 - SEPTIEMBRE 2020

PREMIOS NOBEL DE MEDICINA

Arte, Ciencia y Método en Ramón y Cajal: Sus aportes a la Kinesiología actual

Lic. Vivina Perla Salvetti [1]

Ciencias Antropológicas, Facultad de Filosofía y Letras

Universidad de Buenos Aires

Utilizando las herramientas que proporciona la Antropología del Conocimiento y la Historia de las Ideas científicas, los invitamos a recordar aspectos de la vida y de la obra del original investigador español Santiago Ramón y Cajal, y a reflexionar sobre la creatividad asociada con inferencias aparentemente simples que se revelan fructíferas y vencen el paso del tiempo.

Décadas antes de que se desarrollara el poderoso microscopio electrónico, un médico en la soledad de su hogar durante la España de fines del siglo XIX, se encorvaba sobre uno rudimentario, mientras elaboraba hipótesis proféticas del funcionamiento cerebral.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) fue artista, fotógrafo, doctor, fisicoculturista, científico, jugador de ajedrez y editor. Pero también fue el injustamente olvidado Padre de la Neurociencia moderna (Figura 1).

Por eso, en esta oportunidad, utilizando las herramientas que proporciona la Antropología del Conocimiento y la Historia de las Ideas científicas, los invitamos a recordar aspectos de la vida y de la obra de este investigador original, así como a reflexionar sobre la creatividad asociada con inferencias aparentemente simples

[1] Versión de autor para la revista ALMA Cultura & Medicina del artículo aceptado en 2018 para su publicación por la revista científica CoKIBA, (Colegio de Kinesiólogos de Buenos Aires). Este material ha sido incorporado desde 2019 a la bibliografía obligatoria de la Cátedra de Atención Primaria en Kinesiología (MAP) con el propósito de contribuir a la formación humanista de los alumnos de la Escuela de Kinesiología dependiente de la Facultad de Medicina (UBA)

que se revelan fructíferas y vencen el paso del tiempo. Finalmente, trataremos de recuperar el concepto de *neuroplasticidad* introducido por Ramón y Cajal, y veremos cómo es confirmado por investigaciones actuales, con el propósito de aplicarlo tanto en neuromodulación como en neurorehabilitación kinesiológica.

Quién fue y cómo comenzó

El joven Santiago Ramón y Cajal, nacido y criado en diferentes localidades españolas de Aragón, comenzó interesándose por las artes visuales y la fotografía, antes que por la medicina. Incluso hasta inventó un método para hacer fotos a color que no alcanzó a patentar. Su padre, también médico, no consiguió que su hijo se dedicara exclusivamente a la clínica, y tuvo que conformarse con que se abocara con entusiasmo a la descripción anatómica mediante la realización de preciosos dibujos naturalistas. Sin embargo, me sumo a quienes piensan que, sin sus antecedentes como experimentado dibujante naturalista ni sus novedosas experiencias pioneras en revelado fotográfico, es poco probable que hubiera encontrado el camino para demostrar sus propuestas novedosas. El joven médico culminó sus estudios de grado en 1873. Luego viajó a Cuba durante la guerra de independencia de la isla, y a su regreso, en 1875, adquirió su primer microscopio, que le permitió culminar el doctorado que profundizó su vocación de investigador científico en 1877 (Figura 2, Salvetti 2018).

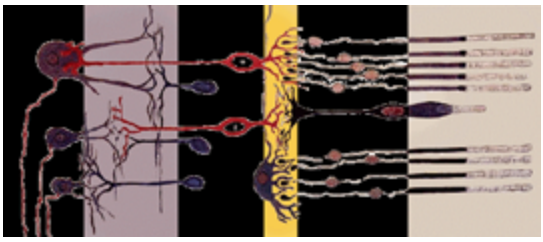

Figura 1: *"El buen dibujo, como la buena preparación microscópica, son pedazos de la realidad, documentos científicos que conservan indefinidamente su valor y cuya revisión será siempre provechosa, cualesquiera que sean las interpretaciones a que hayan dado origen."* (*Santiago Ramón y Cajal, 1899)* Dibujo naturalista del corte axial de la retina, realizado especialmente por Ramón y Cajal para la edición francesa de *Histología del Sistema Nervioso del Hombre y los Vertebrados,1911* (Salvetti, 2018)

Figura 2: Santiago Ramón y Cajal. Zaragoza, 1876, Autorretrato fotográfico. La imagen nos revela la imagen de un experimentado y moderno fotógrafo, mientras formaliza su tesis doctoral en la Facultad de Medicina. Luego de una experiencia traumática en la guerra de Cuba, donde enfermó y padeció la burocracia y desidia del Ejército español, pudo regresar y con la suma de sueldos adeudados adquirió un microscopio que le permitió iniciar investigaciones propias sobre tejido neurológico. Por el carácter pionero de sus hallazgos, fue reconocido tardíamente como el *Padre de las Neurociencias.* (Salvetti, 2018).

Una mirada diferente sobre el impulso neuronal

Todo comenzó cuando, a fines del siglo XIX, el joven estudiante de medicina Santiago Ramón y Cajal se propuso investigar algo que nadie comprendía realmente: ¿cómo viaja el impulso neuronal a través del cerebro?

Otros científicos experimentales de la época venían observando y describiendo el fenómeno, en un clima de época donde también se discutían el carácter de la luz y la electricidad. Los primeros hallazgos médicos descartaron si acaso la trasmisión de impulsos se debía a un desplazamiento de sustancias a lo largo del tubo nervioso que constituye la fibra. Apenas pudo medirse la velocidad de propagación material, esta hipótesis inicial fue descartada. Los investigadores de fines del siglo XIX ya no podían imaginarse que algo material pudiera circular a la velocidad de 100 metros por segundo a través de un tubo de consistencia gelatinosa de varias milésimas de milímetro de diámetro.

Al mismo tiempo, descubrieron que la actividad del nervio puede *provocarse mediante un estímulo de naturaleza física o química.* En ese tiempo se usaba un *choque eléctrico* entre dos electrodos colocados en contacto con el nervio en uno de los extremos de la preparación. La existencia de este fenómeno reflejo, que demostró el paso de la onda y era relativamente fácil de registrar, dio un enorme impulso a las investigaciones físicas del funcionamiento neuronal.

Por ejemplo, observaciones realizadas sobre músculos de patas de rana, habían permitido llegar a la conclusión de que, cuando se aplica un estímulo a un nervio aislado, se propaga en ambos sentidos un *vuelo de impulsos* que parten del punto en que se ha aplicado el estímulo (Soula, 1953).

Aquí resulta pertinente recordar que el paradigma de la época consideraba a la entera red neuronal de carácter *continuo*, de una manera similar a la vasta red de vasos sanguíneos, conocida como *doctrina reticular*.

En este ambiente intelectual, dominado por la física de la luz y las fuerzas de la naturaleza en la evolución de las especies propuesta por Darwin,[1] Santiago Ramón y Cajal, fue perfilando su carácter de investigador médico independiente y sin ningún apoyo oficial. Para difundir sus avances, buscaba mantenerse al tanto de los avances científicos de su tiempo, comunicándose por carta con otros investigadores europeos, y llegó a costear de su bolsillo la publicación con edición limitada de una revista que le permitiera compartir sus hallazgos con otros científicos de Europa.

El arbolito que permitió ver el bosque

La vida de Ramón y Cajal cambió en Madrid en 1887, cuando otro científico español le mostró una reacción química novedosa que coloreaba células cerebrales aleatorias. Este método de tinción, desarrollado por el

[1] El mismo Charles Darwin comparó el carácter real, observable y medible de las *Fuerzas de la Naturaleza (physis)* que impulsó la selección de todas las formas de vida del mimo modo que la *Fuerza de Gravedad*. Ambas fuerzas son y existen sin que nuestra voluntad o creencia estén involucradas. En las últimas páginas de todas las ediciones revisadas por el autor de "El origen de las especies" mantuvo el carácter de estas fuerzas cuyas leyes se nos imponen, queramos o no. El último párrafo concluye: "Hay grandeza en esta concepción de que la Vida, con sus distintas facultades, fue infundida en su origen por el Creador en unas pocas formas o en una sola; y que mientras este planeta, *según la determinada ley de gravedad,* ha seguido recorriendo su órbita, innumerables *formas bellísimas y llenas de maravillas se han desenvuelto de un origen tan simple*, y siguen desenvolviéndose" (Darwin 1877: 561, Salvetti, 2020).

científico italiano Camilo Golgi, permitía ver los detalles de una neurona completa sin la interferencia de sus vecinas (Figura 3).

Golgi había descubierto en 1873 que la *tinción con cromato de plata* permitía teñir parte del tejido nervioso. Con esa técnica se ve parte del tejido nervioso teñido de negro (motivo por el que bautizó su técnica como "reacción negra") en un fondo no teñido que se ve de color dorado.

En sus memorias, Ramón y Cajal recuerda no solo las inquietudes que alimentaba en ese entonces como investigador de los secretos del cerebro, definido como "cauce *material* del pensamiento y la voluntad", sino también el desafío que suponía encontrar la respuesta a una pregunta aparentemente sencilla: "¿cómo se transmite la corriente nerviosa de una fibra sensitiva a una motora?"

Para contestarla había que desentrañar la "*Selva impenetrable* de la sustancia gris". Esta analogía del cerebro con una selva impenetrable, formaba parte de inquietudes compartidas por otros investigadores de su tiempo, habituados a lidiar con las dificultades de la aplicación caprichosa del método que, tal como lo había descrito Golgi en sus inicios, hacían una cuestión de suerte el obtener una tinción satisfactoria.

Ramón y Cajal, percibió entonces que era difícil entender lo que se veía en los cortes histológicos porque, usando *tejidos nerviosos maduros*, era tan grande y compleja la maraña teñida que no quedaba claro si era algo continuo o formado por estructuras independientes.

Partiendo de la analogía de la "Selva impenetrable de la sustancia gris" *tuvo una idea genial*: ¿y si observáramos un tejido nervioso *en desarrollo* en vez de uno adulto? ¿Uno

Figura 3: Hipocampo, tinción de Golgi sobre tejido no-embrionario. Camilo Golgi (1843-1926) Médico y citólogo italiano, inventó en 1873 el método de tinción que lleva su nombre. Esta técnica era conocida también su tiempo como el método de "tinción negra" debido a que, una vez aplicada tal como la describió Golgi, hacían una cuestión de suerte conseguir una tinción satisfactoria sobre "la *selva impenetrable* de la sustancia gris" (Salvetti, 2018).

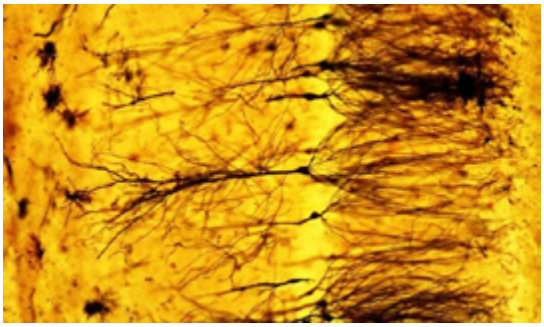

Figura 4: Células del Hipocampo. Muestra elaborada por Santiago Ramón y Cajal sobre *tejido embrionario en 1888.* Ramón y Cajal percibió las dificultades de la tinción negra sobre *tejidos nerviosos maduros.* Partiendo de una *analogía* con la "Selva impenetrable de la sustancia gris" *tuvo una idea genial*: "¿y si observáramos un tejido nervioso *en desarrollo* en vez de uno adulto? ¿Uno en el que el bosque fuera menos frondoso?" (Salvetti 2018).

en el que el bosque fuera menos frondoso? (Figura 4). El propio Ramón y Cajal describe en sus memorias el momento del hallazgo: *"Tal fue la sencillísima idea inspiradora de mis reiterados ensayos del método argéntico en los embriones de ave y de mamífero. Escogiendo bien la fase evolutiva, o más claro, aplicando el método antes de la aparición en los axones de la vaina medular (obstáculo casi infranqueable a la reacción), las células nerviosas, relativamente pequeñas, destacan íntegras dentro de cada corte ... en suma, surge ante nuestros ojos, con admirable claridad y precisión, el plan fundamental de*

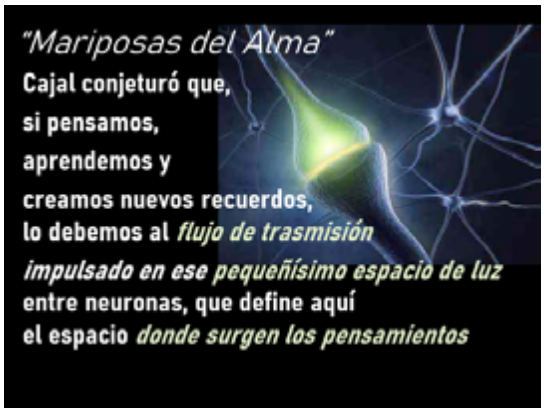

Figura 5: La creatividad del pensamiento humano, que frecuentemente asociamos con destellos de iluminación, fue descripta por Ramón y Cajal en una propuesta que combina abducción con analogía. Peirce definió la abducción como "una forma particular de inferencia que deriva en hipótesis" fecundas. La revalorización que realiza el epistemólogo argentino Juan Samaja (2004) de lo que Charles Peirce introduce bajo la figura de la *infere ncia abductiva,* constituye un valioso aporte de la epistemología a la metodología de investigación que permite comprender la vigencia de hipótesis novedosas que vencen el paso del tiempo. (Samaja 2004:87, Salvetti, 2018).

la composición histológica de la substancia gris... Para colmo de fortuna, la reacción cromo-argéntica, incompleta y azarosa en el tejido adulto, proporciona en los embriones coloraciones espléndidas, singularmente extensas y constantes." (Ramón y Cajal, 1917: 101-103)

Sus hallazgos lo convencieron de haber encontrado una dirección fecunda, consagrándose a su trabajo "ya no con ahínco, sino con furia". Había creado la Teoría de la Neurona.[2] (Cajal 1917: 98-103)

Sus preparados histológicos sobre tejido embrionario le permitieron concluir, fuera de toda duda, que *cada neurona es individual*, crece, se desarrolla y posteriormente se conecta con otra, sustentando así el principio de "plasticidad neuronal"

Cajal y el novedoso concepto de plasticidad cerebral

Los estudios histológicos de Ramón y Cajal le permitieron entonces postular que *el cerebro cambia de forma permanentemente, lo que le da la oportunidad de adquirir y eliminar datos de manera continua*, desde la concepción hasta la muerte.

La *neuroplasticidad* define actualmente al sistema nervioso como una estructura en constante renovación que, en cada instante puede adquirir nuevas informaciones o eliminar otras.

Esta conexión aleatoria entre neuronas individuales, que hoy sabemos es de carácter eléctrico o químico, le permitió a Cajal conjeturar que, si pensamos, aprendemos y creamos nuevos recuerdos en el cerebro, entonces ese espacio de luz pequeñísimo entre neuronas era muy probablemente la ubicación del lugar donde surgen los pensamientos (Figura 5).

Lamentablemente, la novedosa Teoría General de Ramón y Cajal sobre el cerebro plástico, fundamentada en el principio del

[2] Esta analogía exitosa de células cerebrales como bosque cerrado, que él atribuye en sus memorias al resorte del más vulgar sentido común, (1917: 99) nos introduce aquí en el valor de la *abducción* y la *analogía* en los procesos lógicos de creatividad científica. Los estudios epistemológicos han expuesto históricamente como formas privilegiadas de inferencia a la deducción e inducción, aunque Gregorio Klimovsky reconoce las dificultades para derivar hipótesis creativas por deducción. Por otra parte, unos pocos autores han dado lugar a la abducción y la analogía, entre ellos Gregory Bateson y Juan Samaja. La revalorización que realiza Juan Samaja (2004) de lo que Charles Peirce introduce bajo la figura de la *inferencia abductiva,* constituye un valioso aporte de la epistemología a la metodología de investigación. Samaja sostiene que Peirce definió la abducción "como una forma particular de inferencia que deriva en hipótesis" (Samaja 2004:87)
Tales hipótesis novedosas y creativas, presentan como característica que no se infieren inductivamente de la observación y adición de observaciones particulares, sino mediante el *descubrimiento de un cierto patrón* (o pauta observable en los hechos) *que resulta análogo a un patrón general*, inteligible como pauta ideal. "La *combinación de la abducción con la analogía* nos remite al proceso en donde se van construyendo las teorías científicas" concluye Samaja (2004: 142), tema desarrollado en Salvetti, 2015.

contacto (jamás de anastomosis) entre neuronas individuales, no consiguió difundirse adecuadamente en su tiempo, debido a las dificultades para presentar evidencia observable que las neuronas adultas no se tocan.[3] Habría que esperar varias décadas después de la muerte de su autor hasta el desarrollo del microscopio electrónico de barrido para validarla.

El desarrollo de la ***Doctrina de la Neurona***

Recordamos que los diez primeros trabajos que aparecieron el 1 de mayo de 1888 en la *Revista Trimestral de Histología Normal y Patológica* publicada a su costo, constituyen realmente el inicio de una nueva concepción de la estructura del sistema nervioso. En ellos proclama, con base en sus hallazgos:

que cada célula nerviosa es una entidad aislada, que no constituye, pues, un continuo, y que

la transmisión de los impulsos nerviosos entre dos neuronas se hace por contacto entre las arborizaciones finales de los cilindros-ejes de una neurona y las arborizaciones iniciales de las dendritas de la neurona siguiente.

Las dendritas estaban implicadas por tanto en función conductiva y el sistema nervioso dejaba de ser una red para convertirse en un conjunto de entidades discretas conectadas de manera múltiple y específica.

En 1892 fue invitado a ocupar la *Cátedra de Histología e Histoquímica Normal y Anatomía Patológica de la Universidad Complutense,* de Madrid. Logró posteriormente que el gobierno creara en 1901 el *Laboratorio de Investigaciones Biológicas*, donde permaneció, colaborando hasta su muerte en 1934.

Las observaciones sobre preparados histológicos le permitieron a Cajal *inferir* la crucial *hendidura sináptica,* que denomina el espacio de 20 nanómetros que separa a las neuronas y define el lugar donde actúan los mensajeros químicos que atraviesan la hendidura y permiten la comunicación interneuronal.[4]

Cajal también describió la *ley de polarización*

[3] El Dr. Javier de Felipe, investigador del Instituto Cajal, fundado en 1902, y que actualmente forma parte del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), comenta que los histólogos de la época se tomaban con cierto escepticismo los resultados publicados por Ramón y Cajal, puesto que no había forma de saber si los dibujos naturalistas reflejaban fielmente la realidad o eran producto de la interpretación del autor. Sin embargo, la visión de Cajal era tan aguda, que hubo que esperar al desarrollo de los potentes microscopios electrónicos de barrido para validar fuera de toda discusión, el carácter adelantado de sus observaciones certeras respecto tanto del espacio donde se produce la sinapsis, así como de la forma y función de las diminutas espinas dendríticas, cuyas reacciones están siendo estudiadas como condicionantes en el desarrollo y morfología de las redes neuronales, como veremos más adelante.

[4] Estos hallazgos sobre la sinapsis fueron recuperados posteriormente por el fisiólogo inglés Henry Dale (1875- 1968), quien descubrió el primer neurotransmisor, la acetilcolina. A partir de allí y del descubrimiento del resto de neurotransmisores conocidos, se amplió la comprensión del funcionamiento del sistema nervioso en su conjunto, así como del origen de muchos trastornos neurológicos (Sabbatini, 2003). Aunque Dale y sus colegas identificaron por primera vez la acetilcolina en 1914 como posible neurotransmisor, fue su compañero, el austríaco Otto Loewi quien demostró su importancia en los impulsos nerviosos. Los dos hombres compartieron el Premio Nobel de Medicina de 1936. Más adelante, durante la década de 1940, Dale se vio, además, envuelto en el debate científico sobre la naturaleza de la señalización en la sinapsis. Él y su grupo creían que la señalización en la sinapsis era solamente química, mientras el grupo de John Eccles creía que la sinapsis era eléctrica. Más tarde se descubrió que la mayoría de las señales sinápticas son químicas, pero hay algunas sinapsis que son eléctricas. Dale también diseñó el esquema utilizado en principio para clasificar las neuronas según los neurotransmisores que liberan. Sin embargo, posteriormente se pudo descubrir que muchas neuronas liberan neuropéptidos y aminoácidos, además de los neurotransmisores clásicos como la acetilcolina o las aminas biogénicas, fenómeno conocido como *co-transmisión.* Este hallazgo, que *numerosos neurotransmisores pueden ser liberados por la misma neurona*, se conoce también como el "principio de coexistencia" (Bear et al., 2001).

dinámica, para explicar el sentido de la transmisión del impulso nervioso, en los *conos de crecimiento*, una expansión cónica en el extremo distal de un axón que procura una conexión sináptica adecuada con las *espinas dendríticas*, pequeñas protuberancias neuronales donde se produce la sinapsis con uno o varios botones axonales.

Tanto la hendidura que define el carácter de la sinapsis, como los conos de crecimiento y las espinas dendríticas, fueron conceptos que tuvieron que esperar a ser aceptados por la Comunidad científica internacional al desarrollo del microscopio electrónico, varias décadas después de la muerte de Cajal.

Por eso no extraña que recién muchos años después de su muerte comenzaran a recuperarse los conceptos iniciales del lúcido investigador. Otros conceptos derivados de la neuroplasticidad y anticipados por la Teoría de Ramón y Cajal, remiten a la *regeneración espontánea* o inducida del Sistema Nervioso Periférico (SNP) y, más aún, la del Sistema Nervioso Central (SNC), conceptos válidos asociados en la actualidad con técnicas para neuromodulación y las más recientes de neurorehabilitación.

Cajalistas del siglo XXI y un cambio de paradigma

Durante el lanzamiento internacional en 2012 del *Proyecto BRAIN*, uno de sus principales directores, Henry Markram (2012) se refirió al cerebro como un "procesador de información sin par en el universo". Tan solo seis años después, la enorme cantidad de trabajos serios de investigación, realizados por diferentes grupos alrededor del mundo, obligan a revisar la metáfora del cerebro como computadora.[5]

En vez de evidencia aumentada sobre la racional corteza prefrontal, se van acumulando trabajos respecto del papel crucial del hipocampo y las emociones implicados en los procesos cognitivos superiores, en un marco que recupera de modo crítico los conceptos de neuroplasticidad neuronal propuestos por Ramón y Cajal hace más de un siglo.

A continuación, se reseñan artículos recientemente publicados por diferentes grupos de investigación científica que recuperan principios cajalinos.

Restauración de funciones cerebrales en cerebros con anomalías genéticas

El trabajo publicado en septiembre de este año por la Universidad de Ginebra cuestiona francamente el determinismo genético en el desarrollo de enfermedades mentales de difícil resolución como la esquizofrenia (Carleton et.al, 2018).

Si bien aún no se conoce la causa exacta de esta enfermedad altamente discapacitante, ciertas mutaciones genéticas aumentan en gran medida su riesgo. Por ejemplo, las personas afectadas por el síndrome DiGeorge tienen 40 veces más probabilidades de desarrollar trastornos esquizofrénicos que la población general. El síndrome de DiGeorge, también conocido como síndrome de deleción 22q11, es una anomalía genética humana marcada por la ausencia de aproximadamente treinta genes en una

[5] La metáfora computacional del funcionamiento cerebral venía siendo discutida en los círculos académicos. De hecho, Edelman y Tononi afirmaron taxativamente que "Ninguna máquina puede en la actualidad incorporar tal *diversidad individual de respuestas adaptativas* como característica central de su diseño." (Edelman y Tononi 2002:33; Salvetti, 2018 b)

de las dos copias del cromosoma 22.

Alan Carleton, profesor del Departamento de Neurociencias Básicas de la Facultad de Medicina de la UNIGE, se preguntó: «¿qué sucede en los cerebros de los pacientes que sufren estos cambios de comportamiento característicos de la enfermedad? Nuestro objetivo no era únicamente comprender el flujo disfuncional entre neuronas, sino también *averiguar si era posible restaurar su funcionamiento normal*, especialmente en adultos."

En vez de tratar de corregir la anomalía genética, (El Santo Grial del anterior Proyecto Genoma) la investigación suiza estuvo focalizada en comprender cómo se vinculaban las neuronas defectuosas, y averiguar la *posibilidad de restauración funcional* del cerebro esquizofrénico adulto.

Para llevar a cabo su propuesta, el Grupo de Ginebra optó por centrarse en las redes neuronales del hipocampo, y desarrolló un modelo de ratón que reproducía la alteración genética del síndrome de DiGeorge, así como algunos cambios de comportamiento asociados con la esquizofrenia. En el *hipocampo* del ratón de control, miles de neuronas que componen la red se coordinan según una secuencia de actividad muy precisa, dinámica en el tiempo y sincronizada. Sin embargo, en las redes neuronales del modelo DiGeorge, los científicos observaron algo completamente diferente: las neuronas mostraron el mismo nivel de actividad que en los animales control, pero sin ninguna coordinación, como si estas células fueran incapaces de comunicarse adecuadamente entre sí. "La organización y la sincronización de las redes neuronales se logra mediante la intervención de subpoblaciones de neuronas inhibidoras. Sin la inhibición adecuada para controlar y estructurar la actividad eléctrica de otras neuronas en la red, reina la anarquía" comentó Carleton.

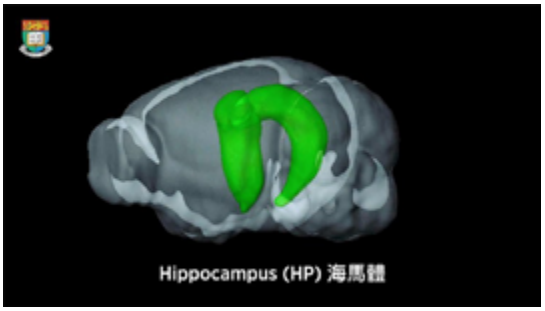

Figura 6: Imagen del giro dentado dorsal en el hipocampo de un roedor, obtenida con el empleo de técnicas desarrolladas por biomédicos de la Universidad de Hong Kong. (Imagen publicada en *Brain,* 2017). El hipocampo, situado debajo de la corteza, desempeña papeles importantes en la memoria y la navegación, y fue presentado como "el corazón del cerebro" El Grupo dirigido por el profesor Wu, demostró que las *ondas con baja frecuencia* en el hipocampo impulsan la integración funcional entre diferentes regiones de la corteza cerebral y mejoran la capacidad de respuesta de la visión, el oído y el tacto (Salvetti, 2018).

El siguiente paso fue tratar de restablecer la sincronización, y para lograrlo se enfocaron específicamente en las neuronas inhibitorias del hipocampo. Al estimular estas neuronas disfuncionales, *lograron restaurar la organización secuencial y el funcionamiento normal de las redes neuronales*. Además, *fueron capaces de corregir las anomalías* de comportamiento en estos modelos de ratón esquizofrénico, suprimiendo tanto la hiperactividad como el déficit de memoria (la importancia crucial del hipocampo en los procesos del cerebro en su conjunto es confirmada por Wu, 2017, Figura 6).

Los tratamientos actuales para la esquizofrenia se basan principalmente en la administración de fármacos antipsicóticos dirigidos a los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos. A pesar de su efecto positivo sobre los síntomas alucinatorios, siguen siendo poco efectivos para mejorar otros síntomas asociados, como la irritabilidad, hiperactividad y graves déficits de atención y memoria.

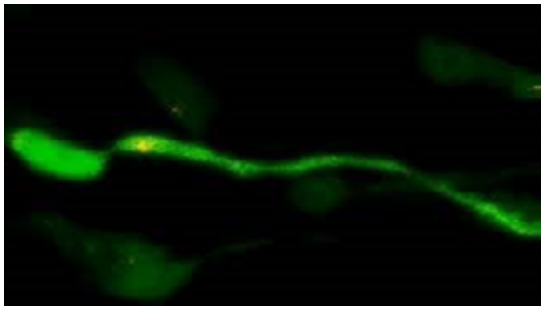

Figura 7: Imagen que describe dinámicamente cómo los neuroblastos, *migran* desde su lugar de nacimiento a las posiciones en el bulbo olfatorio de los ratones adultos gracias a dos fuerzas, una tirando del frente y la otra empujando desde atrás. Una sola proteína llamada DOCK7 ayuda a orquestar estos dos pasos. El vídeo que acompaña la presentación del trabajo, muestra la migración de un neuroblasto (punto amarillo) donde uno puede ver cómo avanza el centrosoma guiado por señales químicas de carácter complementario. Las imágenes que reproducen *in vitro* las condiciones iniciales se atribuyen a Van Aelst Lab, CSHL, NY. Publicadas en 2017 por *Journal Cell Biology*. (Salvetti 2018).

Aunque advertimos que se necesitará tiempo antes de desarrollar un tratamiento para humanos basado en esta estrategia, sin duda el original enfoque del Grupo de Ginebra, que apunta a *compensar el defecto* de las neuronas del hipocampo para aumentar su efecto inhibidor parece ser un objetivo más que prometedor, que cuestiona a su vez el carácter irreversible de graves patologías psiquiátricas.[6]

El largo viaje de la neurona recién nacida

El hallazgo inicial de Cajal estableció el carácter individual de neuronas que crecen, migran y buscan conectarse con otras. Esta dinámica comprende también sorprendentes procesos donde el cerebro se renueva continuamente, a través de un proceso llamado neurogénesis posnatal.[7]

El Grupo del Laboratorio *Cold Spring Harbor,* dirigido por Linda Van Aelst, consiguió aclarar el mecanismo utilizado por las neuronas recién nacidas para migrar, que fue registrado mediante modernas técnicas visuales de filmación (Van Aelst et al. 2017, Figura 7).

El largo viaje desde el centro del cerebro hacia el bulbo olfatorio, es posible gracias a dos fuerzas químicas, una tirando desde el frente y la otra empujando desde atrás. Una sola proteína llamada DOCK7 es crucial para orquestar estos dos pasos. Delante del soma, o cuerpo celular de la neurona recién nacida, emerge una proyección filiforme que guía el avance. Varias células migran juntas, y en el video recuerdan a un grupo de pequeñas lombrices que avanzan lentamente mientras van transformando la forma de sus cuerpos (Video 4)[8]. Cada neuroblasto se extiende hacia adelante a través del túnel, guiado por varias señales químicas. Al mismo tiempo, el cuerpo celular rezagado, se impulsa mediante pequeños motores moleculares que lo empujan desde atrás hacia su destino (Video 10)[9].

De este modo, los videos, de los que aquí

[6] El carácter intratable de muchas patologías psiquiátricas también fue cuestionado por médicos psiquiatras de la olvidada corriente culturalista en psicoanálisis durante la primera mitad del siglo XX, quienes obtuvieron éxitos resonantes y documentados en la remisión de graves crisis psicóticas. Un breve recorrido histórico de este movimiento, así como de la influencia decisiva de los antropólogos en su desarrollo, disponible en Salvetti, 2017.

[7] Neurogénesis posnatal: generación de nuevas neuronas. A lo largo de toda la vida, las células madre en la zona ventricular-subventricular del cerebro generan neuroblastos que migran hacia el hipocampo y el bulbo olfatorio, donde se diferencian en interneuronas locales. Por razones aún no entendidas, solo estas dos zonas del cerebro humano reciben reabastecimientos de neuronas después del nacimiento. El hipocampo, es central en la memoria y el aprendizaje. El bulbo olfatorio, ubicado en un pequeño parche de tejido dentro de la nariz, recibe señales del entorno y las hace inteligibles como base para acción y protección adaptativa.

[8] Ver el vídeo 4 original de la migración neuronal en https://www.youtube.com/watch?v=f6UYJPIam0w

[9] Ver el vídeo 10 original de la migración neuronal en https://www.youtube.com/watch?v=OT1hfgIn7a0

hemos seleccionado solo dos, no solo ofrecen una nueva perspectiva de la doble función de la proteína DOCK7 para guiar/impulsar, sino además proporcionan una formidable comprensión de los complejos mecanismos que rigen los pasos emprendidos por los neuroblastos en el viaje de migración hacia el bulbo olfatorio en el cerebro anterior postnatal, cuando "las neuronas se olfatean", como solía decir Ramón y Cajal.

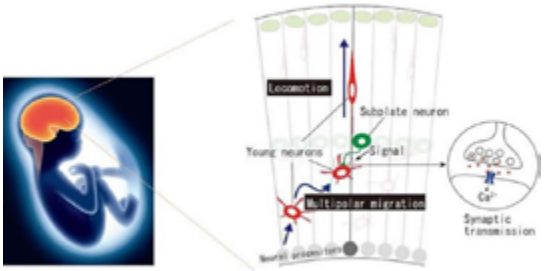

Figura 8: El Grupo del Instituto Metropolitano de Ciencias Médicas de Tokio, dirigido por Chiaki Ohtaka-Maruyama, descubrió que las neuronas subplacas, envían señales para controlar la forma y migración de neuronas emergentes. Imagen original del Grupo de Investigación. Publicado en *Science* 2018 (Salvetti 2018).

Viajes de crecimiento y transformación

Mientras el trabajo anterior describía la migración de neuroblastos hacia el bulbo olfatorio, el Grupo del Instituto Metropolitano de Ciencias Médicas de Tokio, dirigido por Chiaki Ohtaka-Maruyama, publicó recientemente un trabajo que describe la migración de las neuronas desde lo profundo del cerebro hacia su destino en la neocorteza (Ohtaka-Maruyama et al. 2018, Figura 8).

El equipo de investigación descubrió que un tipo especial de neuronas, conocidas como neuronas subplacas, forman sinapsis transitorias con neuronas recién nacidas y envían señales para controlar su migración. "Realmente nos sorprendió esto, ya que se cree que las sinapsis son estructuras usadas por neuronas maduras. Esta es la primera vez que las sinapsis se encuentran tan temprano en el desarrollo", dijo el Dr. Chiaki Ohtaka-Maruyama.

Durante el desarrollo del feto, las neuronas nacen en lo profundo del cerebro a partir de divisiones celulares repetidas de células progenitoras neurales. Después de la generación de neuronas subplacas, las neuronas progenitoras comienzan a producir enormes cantidades de neuronas excitadoras, que al inicio presentan forma de estrella o multipolar, y migran a la corteza de manera lenta, serpenteante, y sin dirección establecida. Este tipo de migración se conoce como migración multipolar. Sin embargo, en algún momento, las neuronas multipolares cambian repentinamente hacia una forma de husillo con dos protuberancias, y comenzar a migrar rápidamente hacia la superficie del cerebro en un proceso llamado locomoción dirigida. Los factores que regulan esta transformación han sido desconocidos.

El Dr. Ohtaka-Maruyama presentó la hipótesis que las neuronas subplacas amplían activamente los procesos químicos para transformar sinapsis transitorias en neuronas migratorias multipolares recién nacidas. Observó asimismo que estimular las neuronas recién nacidas con el neurotransmisor glutamato, que imita la actividad sináptica, mejora la migración radial.

Diversos trastornos mentales como el autismo y la esquizofrenia están asociados con defectos iniciales de locomoción y migración radial. Por lo tanto, los resultados de Ohtaka-Maruyama y sus colegas ayudarán a comprender las causas de estas enfermedades. Sus resultados también nos

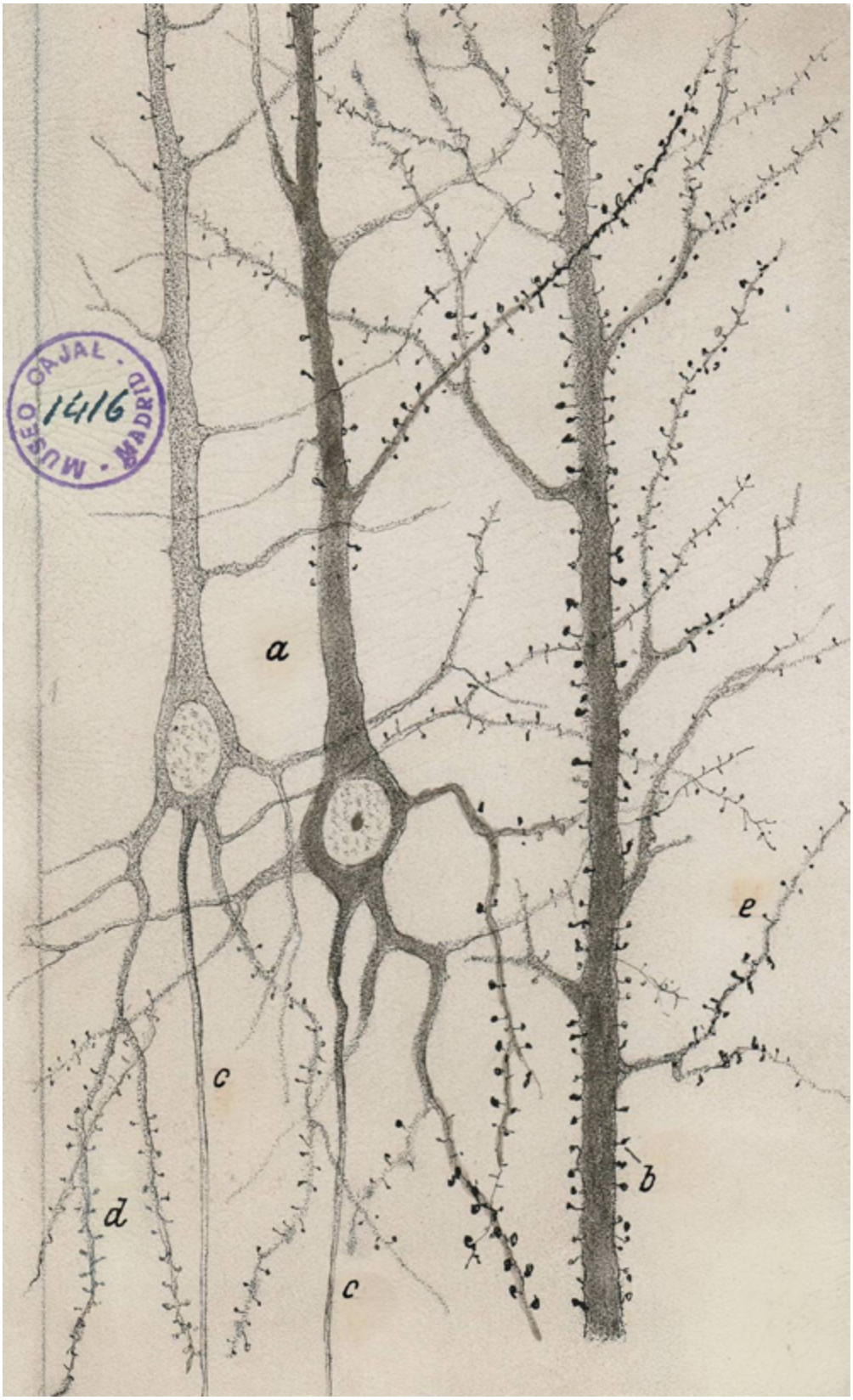

Figura 9: Dibujo de las espinas dendríticas, tal como fueron descriptas visualmente por Ramón y Cajal. Estas imágenes no fueron consideradas válidas por otros investigadores de su tiempo. Hubo que esperar a que fueran confirmadas por modernos microscopios, muchas décadas después.

ayudarán a comprender cómo evolucionó una estructura masivamente compleja como la neocorteza humana.

Otras investigaciones, confirmaron tanto la forma como la función de las espinas dendríticas en el crecimiento y migración neuronal anticipado por Cajal (Schwarzacher, 2018; Figuras 9 y 10).

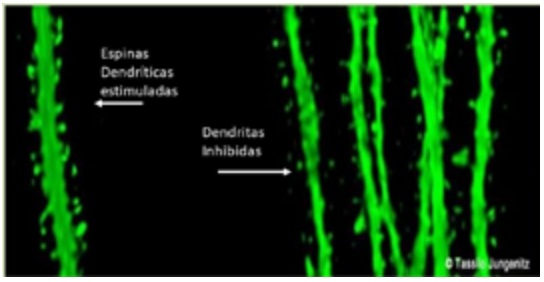

Figura 10: Imágenes de espinas dendríticas de neuronas de hipocampo *(Pnas, 2018)*. Grupos de investigación liderados por el Dr. Stephan Schwarzacher, de la Universidad Goethe, publicaron en *PNAS (2018)* evidencia observable sobre cómo la *estimulación repetida agranda las espinas dendríticas, e introduce la migración y contacto con neuronas existentes.* (La imagen real presentada aquí fue obtenida y publicada por el Grupo). El trabajo presentado confirmó que la *plasticidad sináptica* de las neuronas recién nacidas deriva de cambios estructurales a largo plazo en las espinas dendríticas: "la estimulación eléctrica repetida fortalece las sinapsis desarrollando las espinas" de modo diferenciado, y confirman de modo indudable las inferencias ofrecidas hace más de un siglo por Ramón y Cajal (Salvetti 2018).

Neuroplasticidad y Neuromodulación

Veremos ahora cómo la recuperación del concepto de neuroplasticidad neuronal tal como lo escribiera Ramón y Cajal, permite integrar de modo complementario áreas conceptual y técnicamente diferenciadas tales como las dedicadas a la neuromodulación y neurorehabilitación en Kinesiología (Figura 11).

El término "neuromodulación" se refiere a la *capacidad de las neuronas de alterar las propiedades eléctricas en respuesta a cambios bioquímicos como resultado de la estimulación focal*. Las técnicas de *neuromodulación plástica* que incorporan el concepto cajalino tienen en cuenta la capacidad de las neuronas para recuperarse, ampliando así el rango de acción sobre los tratamientos sintomáticos.

Figura 11: El concepto cajalino de *neuroplasticidad* aplicado en Atención Primaria, impulsa de modo preventivo la integración complementaria de áreas diferenciadas, tales como las técnicas de neuromodulación y neurorrehabilitación (El esquema pertenece a Bayona, 2012) La OMS mediante el CIF busca revertir aquellas situaciones donde se esperaba demasiado tiempo a que el paciente desarrolle de modo indubitable síntomas asociados con determinadas patologías neurológicas, antes de ser derivados al médico neurólogo para su tratamiento farmacológico, o al kinesiólogo para recuperar algo de la funcionalidad perdida, muchas veces de modo irreversible (Salvetti, 2018).

Recordamos que la neuromodulación, requiere de equipos implantables y no implantables. cuyo fin último es modificar el curso de la enfermedad de diversas formas, además de aliviar el dolor crónico por causas idiopáticas o patologías como la esclerosis múltiple, aplicando estímulos eléctricos, magnéticos o químicos, incluso quirúrgicos, mediante técnicas intervencionistas. La *estimulación cerebral profunda* constituye una de las intervenciones más utilizadas a la fecha en pacientes con temblor esencial y en enfermedad de Parkinson (Goicochea y Tenca 2006; Cabrera et al. 2008; Stella et al. 2015; Bayona et al, 2012).

Figura 12: Actual Instituto Cajal de Madrid, especializado en Neurobiología. Había sido inaugurado en 1901 como centro de investigación biológica, bajo la dirección de Ramón y Cajal. Cambió de nombre en 1932, en honor del sabio español.

Neurorehabilitación temprana y el programa CIF de la OMS

Quizás muchos recuerden que la organización Mundial de la Salud introdujo en 1948 el concepto de Salud como "un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades." Consecuente con este enfoque, la OMS definió hace poco la *neurorehabilitación* como un *proceso activo por medio del cual los individuos con alguna lesión o enfermedad pueden alcanzar la recuperación integral que les permita su desarrollo físico, mental y social de la mejor forma posible, para integrarse al entorno de la manera más independiente y apropiada.*

La definición acompañó, en 2001, a la presentación de la *Clasificación Internacional de Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF)* con el objetivo principal de brindar un lenguaje unificado, estandarizado, y un marco conceptual para Atención Primaria de salud y estados relacionados.[10]

[10] El sistema clasificatorio del CIF ofrece gran cantidad de información sistematizada relacionada con la salud del paciente y otras condiciones a monitorear para el desarrollo biopsicosocial del individuo. La *Clasificación Internacional de Funcionamiento, Capacidad y Salud (CIF)* aplicada en Atención Primaria como una hoja de ruta para definir terapias apropiadas y objetivos específicos, permite monitorear la evolución del caso y facilita la comprensión del equipo multidisciplinar sobre cómo tratar al paciente de modo integral. Los países cuyos servicios de salud adhirieron al documento y lo implementaron, informan que aplicar la información del documento mejoró considerablemente la calidad de los procesos de trabajo interdisciplinarios y contribuyó a un enfoque más ordenado y sistemático de los

Figura 13: Monumento dedicado al Dr. Santiago Ramón y Cajal en el Paseo de Venezuela, Parque del Retiro (Madrid, España) La obra fue realizada en estilo Art Decó, por Victorio Machó en 1926.

El documento propone una mirada integral que trascienda el modelo basado en la etiología de enfermedad,[11] hacia un modelo que integre de modo temprano aspectos biomédicos, psicológicos y sociales de cada cultura y comunidad.

El concepto de *neurorehabilitación* relativamente reciente, surge de la necesidad. Debido al desconocimiento que existió hasta hace relativamente poco tiempo de la capacidad plástica que tiene el sistema nervioso humano, así como la posibilidad de remisión real de síntomas, *la conducta usual del profesional de la salud era la de esperar un gran periodo de tiempo la evolución de la enfermedad neurológica, con el fin de determinar, con cierto grado de certeza, la presencia de síntomas claros* antes de proceder a tratarlo.

Entonces, y solo entonces, se orientaba el diagnóstico y tratamiento médico especializado, con el agravante que, para el momento en que los síntomas estaban floridos poco o nada era lo que se podía hacer para brindar una oportuna rehabilitación al paciente (León et al, 2009; Terré y Orient, 2007; López Roa 2012, Bayona 2012).[12]

Con el advenimiento de las neuroimágenes, la inmunología y la biología molecular, entre otras disciplinas sofisticadas, se pudiera presumir que las demoras en el diagnóstico ya serían parte de la historia de la medicina; sin embargo, la realidad cotidiana es otra, en particular para una gran cantidad de comunidades alejadas de los centros urbanos.

miembros del equipo en las tareas de rehabilitación. (Para acceder a tales informes sobre la operatividad del CIF, ver Rentsch, et al. 2003 y Ferreira et al, 2014).

[11] La OMS procura superar el clásico concepto esencialista de enfermedad. Todavía persiste en muchas escuelas de medicina la idea de realizar el seguimiento hasta esperar que un paciente reúna una enorme cantidad de síntomas antes de diagnosticarlo, y fijarlo a partir allí en categorías de carácter irreversible.

[12] Se hace necesario superar el concepto clásico de neurorrehabilitación como "intento de normalización de los niveles funcionales de los sistemas nervioso periférico y central *perdidos* tras los efectos destructivos de la enfermedad o trauma".

Debido a que cualquier desorden neurológico causa *alteraciones temporales o permanentes* en el ser humano, es mandatario que neurólogos, neurocirujanos, psiquiatras, ortopedistas y cirujanos generales, entre otros más, recomienden de ahora en adelante la evaluación, diagnóstico y tratamiento neurorrehabilitador correspondiente en cualquier *individuo con síntomas incipientes,* en lugar de esperar la definición de condiciones irreversibles.

La invitación propuesta a la comunidad terapéutica local para *incorporar el concepto cajalino de neuroplasticidad,* respaldada por las directivas de la OMS mediante el CIF, consiste en observar y tratar de *rehabilitar síntomas incipientes*, además de ayudar a la recuperación del sistema nervioso lesionado y minimizar o compensar las alteraciones iniciales.

El enfoque de salud integral ayudará así al paciente y sus familias a mantener el nivel óptimo posible de funcionalidad e independencia, así como mejorar su calidad de vida física, mental, social y emocional, desde una mirada comprensiva, plena de esperanza y dignidad, toda vez que incorpora la posibilidad real de remisión de síntomas invalidantes.

Bibliografía

• BAYONA-Prieto Jaime, Bayona Edgardo y León, Fidias (2012) "Neurorehabilitación: de un pasado rígido a un futuro plástico" *Gaceta Médica de México* 2012; 148: 91-96

• BEAR, M.F., Snyder, E.M., Philpot, B.D., Huber, K.M., Dong,X., & Fallon, J.R., (2001) "Internalization of ionotropic glutamate receptors in response to mGluR activation" en *Nature Neuroscience* 4 (11): 1079-85.

• CABRERA J., Echazábal, N. & Porreri P. (2008) "Interferon-alpha2b recombinant improved the cognitive dysfunction in patients with relapsing remiting multiple sclerosis" *Re. Neurol.* 2008; 37: 214-220

• CARLETON, Alan, "Restoring wild-type-like CA1 network dynamics and behavior during adulthood in a mouse model of schizophrenia" Marissal T., Salazar R, Bertollini C., Mutel S, De Roo M, Rodriguez I & Müller D. (2018) "Restoring wild-type-like CA1 network dynamics and behavior during adulthood in a mouse model of schizophrenia" En: *Nature Neuroscience*. Publicado en línea el 17 de septiembre de 2017.

• DARWIN, Charles (1859) *Origen de las Especies por medio de la selección natural o la conservación de las razas favorecidas en la lucha por la existencia*. Madrid: Biblioteca Perrojo, 1877

• EDELMAN, Gerald y TONONI, Giulio (2002) *El universo de la conciencia. Cómo la materia se convierte en imaginación* México Ed. Drakontos 2002.

• FERREIRA, Luana Talita Diniz, Castro, Shamyr Sulyvan de, & Buchalla, Cassia Maria (2014) "La Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud: progreso y oportunidades" *Ciência & Saúde Coletiva* , *19* (2): 469-474.

• -GOICOCHEA, Teresa y Tenca, Eduardo (2006) "Neuromodulacion del dolor" *Archivos de Neurología, Neurocirugía y Neuropsiquiatría,* 11 (1): 13-16

• -LENNIHAN L y Seliger GM (2000) "Rehabilitation". En: Houston H., Rowland L., eds. *Merritt's Textbook of Neurology*, Baltimore: Williams & Wilkins. Pp.727,728.

• LEÓN-Sarmiento, F., & Bayona, E., & Bayona-Prieto, J. (2009) "Neurorrehabilitación: La otra revolución del siglo XXI" *Acta Médica Colombiana, 34* (2): 88-92.

• LÓPEZ ROA, Lina María. (2012) "Neuroplasticidad y sus implicaciones en la rehabilitación". *Universidad y Salud*, 14(2): 197-204.

• MARKRAM Henry (2012) "El Proyecto cerebro humano" *Revista Investigación y Ciencia.* número 431. Agosto 2012 http://www.investigacionyciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/numero/431/el-proyecto-cerebro-humano-9353 (27 de septiembre de 2018)

• OHTAKA-MARUYAMA, Chiaki, Okamoto M, Endo K., Oshima M, Kaneko N, Yura K, Okado H, Miyata T & Maeda N. (2018) "Synaptic transmission from subplate neurons controls radial migration of neocortical neurons". En *Science*,

360 (6386):313-317.

• RAMON Y CAJAL, Santiago (1905) *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados.* (2 tomos.) Madrid: Imprenta y Librería de Nicolás Moya, 1899-1905.

• RAMON Y CAJAL, Santiago (1911) *Histologie du systéme nerveux de l'homme et des vertébrés. París:* A. Maloine, Éditeur 1909-1911.

• -RAMÓN Y CAJAL, Santiago (1917) *Recuerdos de mi vida. Historia de mi labor científica (Tomo II).* Madrid: Imprenta y Librería de N. Moya

• RENTSCH, HP, Bucher P, Dommen Nyffeler I, Wolf C, Hefti H, Fluri E, Wenger U. Wälti C, & Boyer I. (2003) "The implementation of the 'International Classification of Functioning, Disability and Health' (ICF) in daily practice of neurorehabilitation: an interdisciplinary project at the Kantonsspital of Lucerne, Switzerland." *Disabil. Rehabil*. 25 (8): 411-421.

• SABBATINI, Renato M.E (2003) "Neurons and Synapses: The History of Its Discovery" en *Brain & Mind Magazine* 17. Abril -Julio de 2003.

• SALVETTI, Vivina Perla (2015) "La Mariposa de Bateson: Seguimiento observable de factores emergentes para continuidad y cambio social". *Cuadernos de Antropología Social* Núm. *46* (FFyL/UBA). Versión de Autor disponible en el siguiente enlace: https://www.academia.edu/36468609/La_Mariposa_de_Bateson_Seguimiento_observable_de_factores_emergentes_para_continuidad_y_cambio_social_Actualizado_2018_

• SALVETTI, Vivina Perla (2017) "Historia clínica de Armando Reverón: Abordaje retrospectivo desde la Psiquiatría Culturalista." Ponencia publicada en la revista *Historia de la Medicina y Epistemología Médica*, 10 (1). Primer Premio Ateneo de Historia de la Medicina 2017. Versión de autor actualizada en: https://www.academia.edu/43060374/Historia_Clinica_de_Armando_Reveron_Abordaje_retrospectivo_desde_la_psiquiatria_culturalista_Actualizado_2020_

• SALVETTI, Vivina Perla (2018) "Neuroplasticidad-Galería de Fotos" en el Blog *Fronteras de Antropología*. Fecha de publicación: 27 de septiembre de 2018. https://vivinasalvettihoy.blogspot.com/2018/09/neuroplasticidad-galeria-de-imagenes.html

• SALVETTI, Vivina Perla (2018 b) "Apuntes de Neurociencias: Edelman, Tononi y Rizzolatti" Material de Cátedra MAP. Escuela de Kinesiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Versión de Autor en: http://www.academia.edu/35749890/Apuntes_de_Neurociencias_Edelman_Tononi_y_Rizzolatti_MAP_2018_

• SALVETTI, Vivina Perla (2020) "Ideas que cambian la historia: el boceto *Tree of life*" Artículo publicado en *ALMA Cultura & Medicina 5 (4).* Buenos Aires: EAB. Pp. 24-42.

• SAMAJA, Juan Alfonso (2004) *Epistemología y Metodología. Elementos para una teoría de la investigación científica.* Buenos Aires: EUDEBA.

• SCHWARZACHER, Stephan, Jungenitz, T, Beining M, Radic T, Deller T, Cuntz & H, Jedlicka P (2018) "Structural homo- and heterosynaptic plasticity in mature and adult newborn rat hippocampal granule cells" En *PNAS*. Volumen 115, Número 20, E4670-E4679.

• -SOULA, L.C. (1953) *Compendio de Fisiología*. Barcelona: Salvat Editores, S.A.

• -STELLA, Oscar, Sereno, C., Castellano,E., y Morello, F., (2015) "Neuromodulación quirúrgica eléctrica y dolor. Estimulación del ganglio de Gasser para la neuropatía trigeminal crónica" *Revista Neurotarget* 9 (1): 24-31

• -TERRÉ, R y Orient, F. (2007) "Tratamiento rehabilitador en la Esclerosis múltiple" *Rev. Neurol.* 2007; 44: 426-431

• -VAN AELST Linda, Nakamuta S, Yang Y., Wang Ch., Gallo N., Yu J., & Tai Y (2017) "Dual role for DOCK7 in tangential migration of interneuron precursors in the postnatal forebrain". En *Journal of Cell Biology*. Doi: 10.1083/jcb.201704157

• -WU, Ed., Chan R, Leong A, Ho L, Gao P, Wong E, Dong C, Wang X, He J, Chan Y & Lim L (2017) "Low-frequency hippocampal–cortical activity drives brain-wide resting-state functional MRI connectivity" En *Brain*. Publicado en línea el 31 de julio de 2017.

Otras Fuentes:

Canal Youtube de Vivina Salvetti (2018)

"El largo viaje de la Neurona - Vídeo 4 (CSHL, 2017)" (7 segundos)
https://www.youtube.com/watch?v=f6UYJPIam0w
"El largo viaje de la Neurona – Vídeo 10 (CSHL, 2017)" (10 segundos)
https://www.youtube.com/watch?v=OT1hfgIn7a0