

Perfiles

Por Carlos Suárez Nieto

Profesor Emérito de la Universidad de Oviedo.

Ex-Jefe del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Central de Asturias

Rafael Lorente de Nó (Parte II): Principales contribuciones científicas.

Existe un consenso generalizado sobre la importancia de las aportaciones que Lorente de Nó ha hecho en campos tan diferenciados como la neuroanatomía y la neurofisiología que, además, incluyen campos muy diversos entre ellos.

Así, para Larriva-Sahd, es autor de cinco de las aportaciones neurocientíficas más importantes del siglo pasado: el descubrimiento de los circuitos neuronales neocorticales, la caracterización del retraso sináptico, la suma temporal y espacial de los impulsos nerviosos y la primera descripción de un sistema biológico de retroalimentación negativa (1).

Para Woolsey, sus contribuciones más duraderas han sido: 1) definir la organización de los sistemas vestibular y auditivo del tronco encefálico; 2) la síntesis de tetraetilamonio (TEA), un compuesto que ahora es una herramienta estándar para el análisis de la función del canal de potasio; 3) la distinción entre la suma espacio/temporal no refractaria en las dendritas y somas neuronales y el potencial de acción refractario de todo o nada en el axón; 4) la participación provocadora en la búsqueda para comprender la base de la conducción axonal y la transmisión sináptica; 5) el reconocimiento y la denominación de las principales divisiones de la formación hipocampal; y 6) la formulación de la idea básica de la organización columnar anatómica (y funcional) de la corteza cerebral (2).

Por otra parte, la participación de las interneuronas en la elaboración central de los reflejos fue admitida como una regla general para todo el sistema nervioso central, forzando el abandono de las teorías clásicas.

De una forma más detallada, vamos a pasar a continuación a comentar sus hallazgos más señeros en los principales campos que cultivó.

A.- Sistema vestíbulo coclear

Desde casi sus inicios en el Instituto de investigaciones Biológicas con Cajal, Lorente de Nó se interesó de forma muy intensa por las conexiones anatómicas y la fisiología

del sistema vestibular, lo que acabó desembocando en su estancia en Upsala con Barany. Muchas de sus descripciones sobre la estructura de las vías vestibulares y los reflejos vestibulo-oculares (RVO) perviven hoy en día, no sólo en su base conceptual sino también en numerosos detalles, según tuve oportunidad de comprobar en los estudios que acerca del nervio vestibular y sus proyecciones centrales realicé en el laboratorio de Vicente Honrubia en la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA) (3-9).

Lorente dividió las neuronas del nervio vestibular en tres grupos según el diámetro de sus axones: grueso, medio y fino. Las fibras gruesas inervaban las células ciliadas tipo I y las finas las de tipo II (más tarde descritas por Wersall), mientras que las de tamaño intermedio lo hacían indistintamente sobre las tipo I y tipo II a través de las terminaciones dimórficas emanadas de una misma célula, según demostraron más tarde Fernández et al (10). También observó que las fibras gruesas inervaban las partes centrales de las crestas y las máculas (11), tal y como han cuantificado detalladamente Lee et al. (3), lo que tiene implicaciones directas sobre el RVO (Fig. 1). También nuestra percepción de las proyecciones desde los receptores laberínticos individuales sobre el sistema nervioso central (SNC) comienza con Lorente, que usó la técnica de Golgi para ver la trayectoria de neuronas aferentes en gatos y ratones. Demostró que los cuerpos neuronales de las fibras provenientes de las crestas ampulares tienden a agruparse en el ganglio de Scarpa de forma diferenciada según el receptor de origen, pero las neuronas de un tamaño particular (p. ej., grandes), cuyas dendritas lo hacen en distintos receptores, predominan en

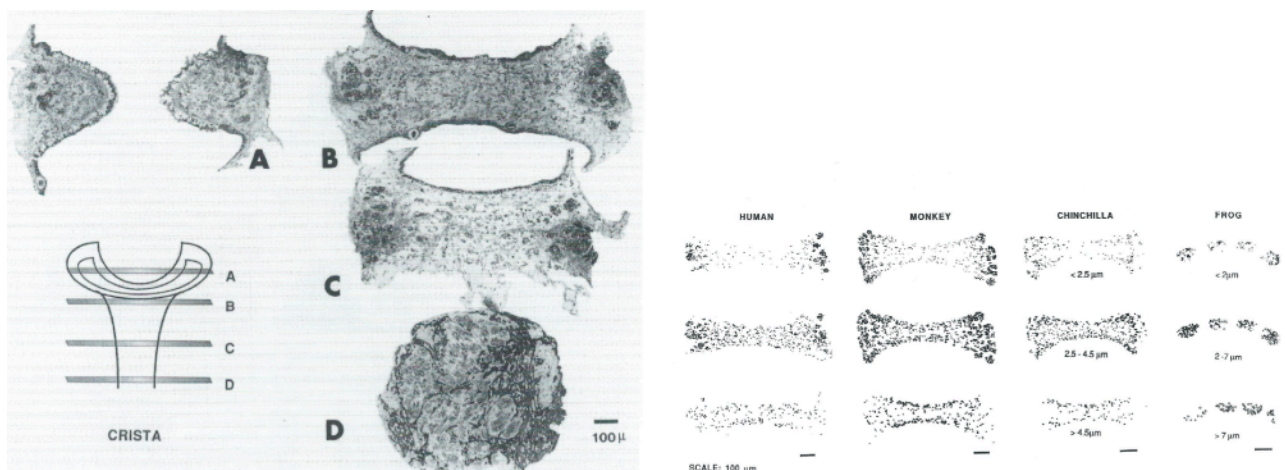


Fig. 1

Composición izquierda: líneas de corte de las crestas y del nervio ampular humano. Las fibras gruesas (8% del total) se distribuyen de forma homogénea por toda la cresta a excepción de los extremos, mientras las fibras finas (36% del total) lo hacen en los extremos de la cresta.

Composición derecha: este patrón de distribución se mantiene en todas las especies estudiadas, lo que sugiere similares propiedades en la función. [Tomado de Lee WS (3)]

ciertas áreas en las que se agrupan de acuerdo con su tamaño. La proyección de las neuronas vestibulares en el SNC consiste en fascículos de fibras de tamaño uniforme, lo que sugiere que la organización de la proyección central depende más del tamaño del axón que del órgano de origen (4, 5). Como establecieron Cajal y Lorente de Nó, cada fibra se divide en una rama ascendente y en otra descendente al entrar en el SNC. Las proyecciones de las distintas crestas ampulares se hacen sobre todas las áreas de los núcleos, aunque unos, o determinadas partes de los mismos, reciben más aferencias que otros según el conducto semicircular de origen, pero siempre con una amplia superposición de las proyecciones, lo que confirma la afirmación de Lorente de Nó sobre que de los datos fisiológicos se puede concluir que cada receptor está representado en casi todas las partes de los núcleos vestibulares (11, 12), según confirmamos más detalladamente mediante sustancias trazadoras (4, 6) (Figs. 2 y 3). A excepción de la extensa proyección del resto de los núcleos vestibulares, no reconoció ninguna aferencia vestibular primaria que terminara en la región dorsocaudal del núcleo lateral, que es la que contiene mayor proporción de células gigantes de Deiters. Por otra parte, describió los diferentes subtipos neuronales dentro de los núcleos vestibulares, si bien la tipificación de los mismos no se corresponde exactamente con la hoy vigente.

Se cree que las neuronas centrales grandes del núcleo vestibular superior se proyectan sobre los núcleos oculomotores, lo que apoya la idea de Lorente de que hay una conexión directa a través de una sola neurona intermedia entre las aferentes y los núcleos oculomotores (5, 7, 13).

Lorente de Nó originalmente demostró que el sistema vestibular funciona en vías paralelas más bien que con conexiones secuenciales, con la participación de grupos mucho mayores de neuronas en la producción del reflejo de un solo canal que los que podrían anticiparse de los estudios anatómicos clásicos (13), lo que pudimos comprobar mediante la inyección de trazadores en fibras vestibulares aisladas (8) (Fig. 4).

También describió la relación recíproca entre los núcleos vestibulares y la formación reticular, demostrando que el RVO era más complejo que un arco de tres neuronas. A la vez, descubrió que cada canal semicircular se relaciona con todos y cada uno de los músculos extraoculares a través de la formación reticular y que las fibras que ascienden por el fascículo longitudinal medial pueden influir indirectamente en los músculos extraoculares a través del núcleo intersticial de Cajal (14).

Ya antes de 1924 Lorente había estudiado las vías cerebello-vestibulares en cobayas, destacando que cerca de la mitad de las fibras aferentes de los núcleos vestibulares procedían de las células de Purkinje del vestibulo-cerebello (vermis, lóbulo paramediano y flóculo) y principalmente se distribuían por el núcleo vestibular

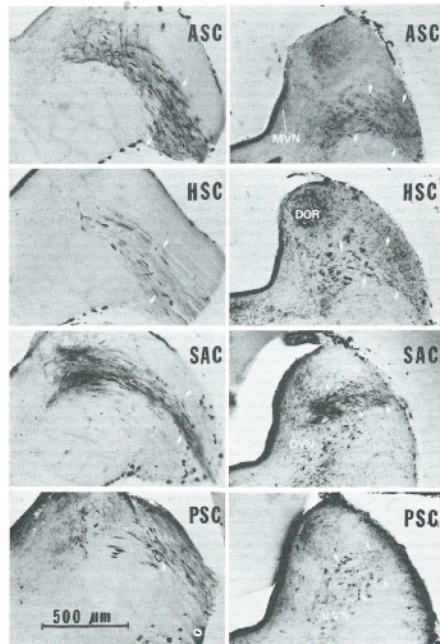


Fig. 2

Columna izquierda: secciones transversales del tronco del encéfalo de la rana toro al nivel de la entrada del nervio vestibular mostrando la trayectoria y la proyección de fibras de cada receptor vestibular sobre los núcleos vestibulares. Columna derecha: secciones transversales del tronco del encéfalo unas 300 micras por debajo. La posición de las fibras gruesas de los cuatro receptores es medial a la de las finas. La proyección de los nervios de los conductos superior y horizontal es ventral respecto a la del nervio sacular y la del conducto posterior. [Tomado de Suárez C (4)]

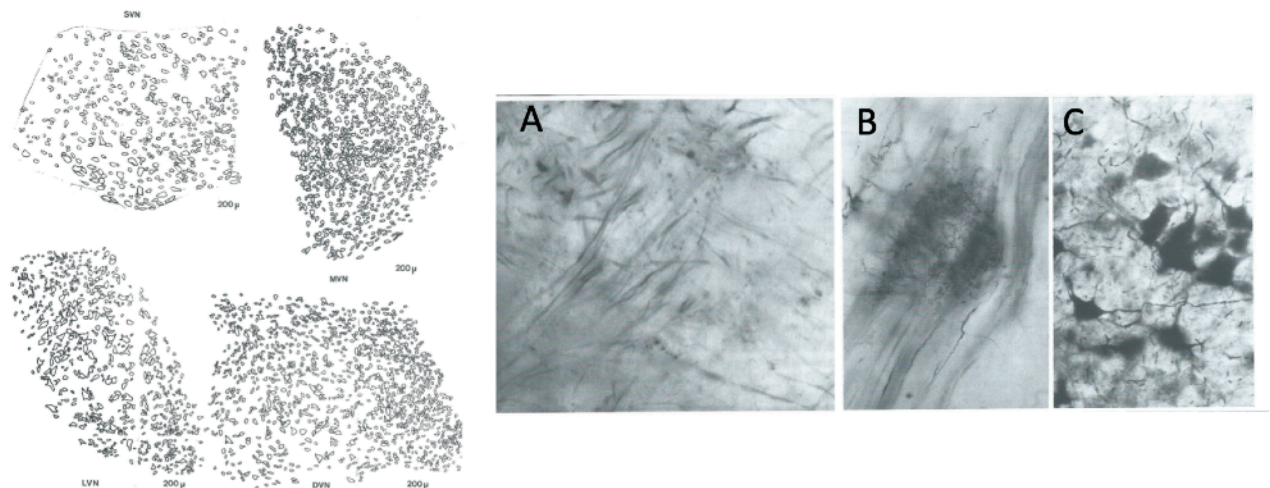


Fig. 3

Composición izquierda: dibujos con cámara lúcida de un corte de cada uno de los núcleos vestibulares principales de la chinchilla en la que se muestran las diferencias en tamaño neuronal en cada uno de ellos. Composición izquierda: A. Fibras atravesando el núcleo vestibular lateral. B. Raíz vestibular y proyección sobre el núcleo intersticial. C. Múltiples botones sinápticos sobre células de Deiters. [Tomado de Suárez C (7)]

lateral, a la vez que demostró que la hipotonía de las extremidades que aparecía tras seccionar el cerebelo por la línea media se debía a la interrupción de estas fibras. Igualmente, había identificado las conexiones vestibulares con la formación reticular del tronco del encéfalo, origen de gran parte de los reflejos vestibulares (14).

Por otra parte, en estudios en ratones utilizando la técnica de Golgi, Lorente de Nó ya había observado que a los núcleos vestibulares llegaban fibras sensitivas

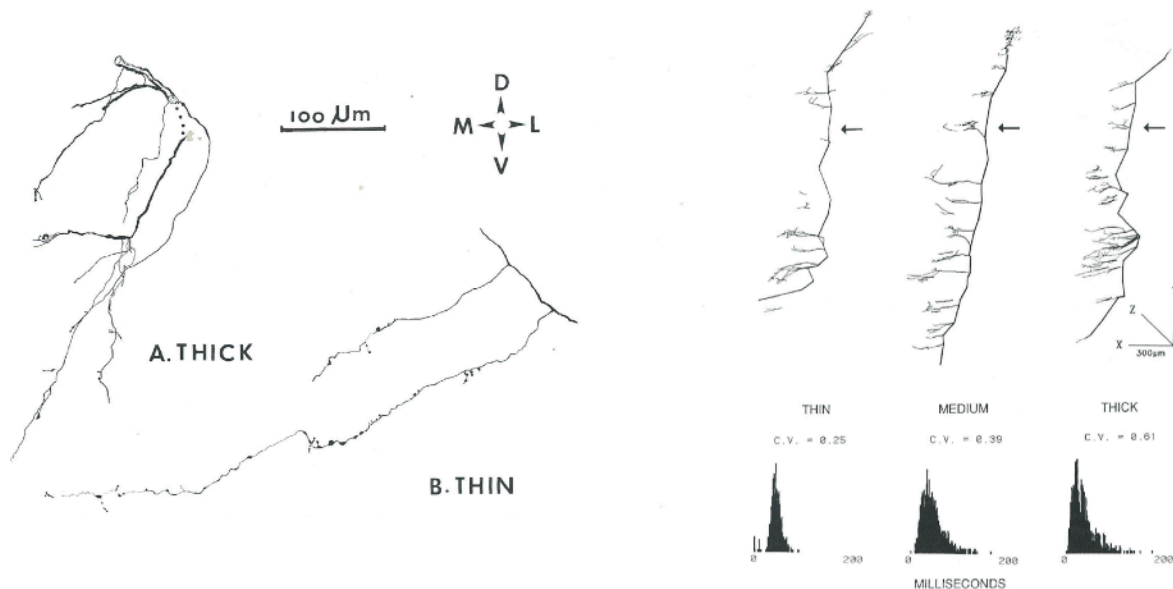


Fig. 4
Composición izquierda: dibujos con cámara lúcida ilustrando las diferencias de las ramas terciarias y terminales de una fibra vestibular aislada de calibre grueso y de otra de calibre fino.
Composición derecha: reconstrucción tridimensional de la proyección en los núcleos vestibulares de fibras aferentes vestibulares aisladas de calibre grueso, intermedio y fino. La flecha indica el punto de entrada en el tronco del encéfalo. La actividad espontánea de las fibras es regular en las finas e irregular en las gruesas, lo que indica que las gruesas contribuyen a los reflejos para el mantenimiento del equilibrio durante el movimiento y las finas en el mantenimiento postural y del tono. [Tomado de Honrubia V (8)]

cervicales a través del tracto espinocerebeloso dorsal, lo que representa la base de los reflejos cérvico-vestibulares. Existe una controversia sobre si, como dice Lorente, las fibras espino-vestibulares son colaterales de las espinocerebelosas, a lo que también apuntan nuestros estudios, o si son independientes (9, 15). Por otra parte, describió las conexiones entre los núcleos vestibulares y el tracto retículo-espinal, el fascículo longitudinal medial, el tracto vestibulo-espinal y el haz predorsal, así como las tendidas entre el tracto espino-cerebeloso dorsal y el núcleo intersticial de Cajal con los núcleos vestibulares (16).

Siendo todavía estudiante de Medicina, en 1921, Lorente de Nó empezó su investigación fundamental en fisiología y para ello utilizó sus conocimientos de las vías vestibulo-oculares. En aquellos días, se pensaba que la información vestibular o la visual gobernaba los RVO a través de proyecciones directas a los núcleos motores

oculares. Para dilucidar esta cuestión, llevó a cabo secciones sagitales a lo largo del tronco del encéfalo del conejo, seccionando, por tanto, las fibras de la formación reticular bulbopontina que se decusan a ese nivel. Tras ello, observó que se alteraba el nistagmo horizontal reflejo, presentándose solo rotaciones lentas de los globos oculares en sentido horizontal, con ausencia del componente rápido del nistagmo (16, 17). Como las vías directas y los núcleos vestibulares estaban intactos, se hizo obvio que el reflejo no estaba controlado por la influencia directa de los núcleos vestibulares, como se había asumido previamente. Con ello, Lorente cuestionó por primera vez el concepto de que la fase rápida del nistagmo vestibular tiene un origen

puramente “central”, y si esto de hecho puede estar relacionado con la inhibición recíproca de los músculos oculares antagonistas (14). De ello dedujo que, al quedar aislado de los núcleos vestibulares, el componente rápido del nistagmo dependía de la actividad de algunas neuronas de la formación reticular, actividad que desaparecía al practicar la sección de la línea media del tronco cerebral (16). La importancia de la comprensión de Lorente sobre el papel de la formación reticular del tronco encefálico fue enfatizada por Ann Graybiel en un homenaje celebrado en 1978 en el Rockefeller Institute (2).

En otros experimentos de Lorente en conejos, la eliminación de todo el córtex cerebral no hacía desaparecer el nistagmo, ni tampoco cortando el tronco por encima y debajo de los núcleos vestibulares, por lo que concluyó que el nistagmo tras estimulación de los conductos semicirculares se trataba de un reflejo no diferente de otros. Registró las reacciones reflejas de los seis músculos oculomotores en un tambor, lo que le permitió tener un registro de la dirección del nistagmo y también de las contracciones tónicas lentas. Estos hallazgos fueron únicos al realizar registros directos de los músculos oculares, por lo que la comprobación de sus movimientos no dependía (como habían hecho otros antes que él) de informes subjetivos de los mismos.

Para estudiar el RVO en Upsala, Lorente eligió de nuevo el conejo. Eliminó el córtex para que, en ausencia de dolor, cuando el animal despertara de la anestesia se pudiera estudiar la respuesta vestibular inducida por rotaciones en el plano de cada canal o aplicando un estímulo térmico mediante la aplicación de una aguja fría o caliente sobre cada conducto semicircular. Tras ello, observó que el nistagmo tenía una latencia, a la vez que su intensidad dependía de la temperatura de la aguja, que después de retirada decrecía gradualmente. En otros experimentos produjo lesiones en diferentes lugares próximos a los núcleos vestibulares y registró el efecto sobre los RVO, obteniendo las siguientes conclusiones: las neuronas de las vías vestibulo-oculares están siempre en un estado de actividad automática; estas neuronas forman circuitos que llamó cadenas autoexcitantes; las reacciones reflejas no están determinadas por un núcleo, sino que son la consecuencia de la interacción de todos los núcleos y de las vías vestibulares. Estos experimentos han proporcionado el marco de nuestra comprensión sobre el papel del oído interno y del tronco del encéfalo en generar las respuestas nistágmicas en el RVO (18).

En 1933 publicó uno de sus más importantes estudios, *Vestibulo-ocular reflex arc* (13), en el que estudió los circuitos neuronales a nivel del tronco cerebral y la participación de la formación reticular en la fase rápida del nistagmo. En él expuso el concepto de que el sistema nervioso no es un conjunto de cadenas de células organizadas de manera jerárquica, sino que está formado por una serie de neuronas interrelacionadas en circuitos que diferenció en dos tipos: circuitos paralelos

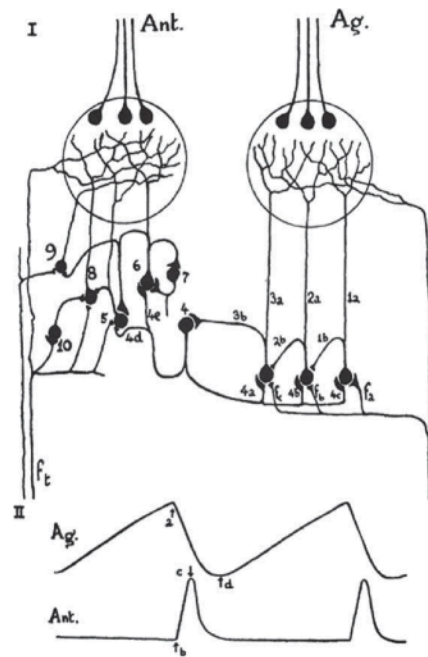


Fig. 5

En el diagrama I Lorente de Nó (22) explica la producción de ritmo durante el nistagmo vestibular. La fibra f transporta la serie continua de impulsos que se inician en las crestas de los canales semicirculares y que generan el nistagmo. Las fibras ft son las encargadas de mantener el tono del músculo antagonista. El diagrama II muestra la sucesión rítmica de contracciones y relajaciones de los músculos antagonistas durante el nistagmo. [Tomado de Espinosa-Sánchez JM (14)]

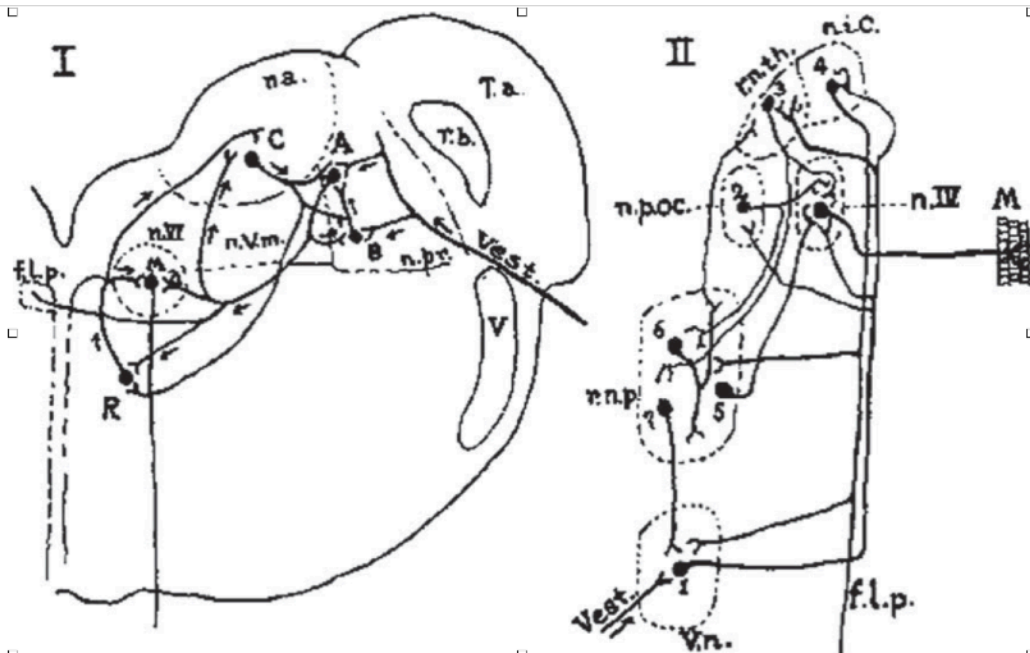


Fig. 6

En el diagrama I Lorente de Nó (13) muestra las conexiones de las neuronas en la medulla oblongata necesarias para establecer la fase lenta del nistagmo en el músculo recto externo. El diagrama II ilustra las principales conexiones del fascículo longitudinal posterior que representan la ley de la pluralidad de conexiones y la ley de reciprocidad de conexiones [Tomado de Espinosa-Sánchez JM (14)]

abiertos, que introducen retardos diferentes, y circuitos paralelos cerrados capaces de tener actividad continuada (neuronas “autoexcitadas”), lo que Lorente llamó reverberante, de suma importancia en el análisis de la función cerebral global. La

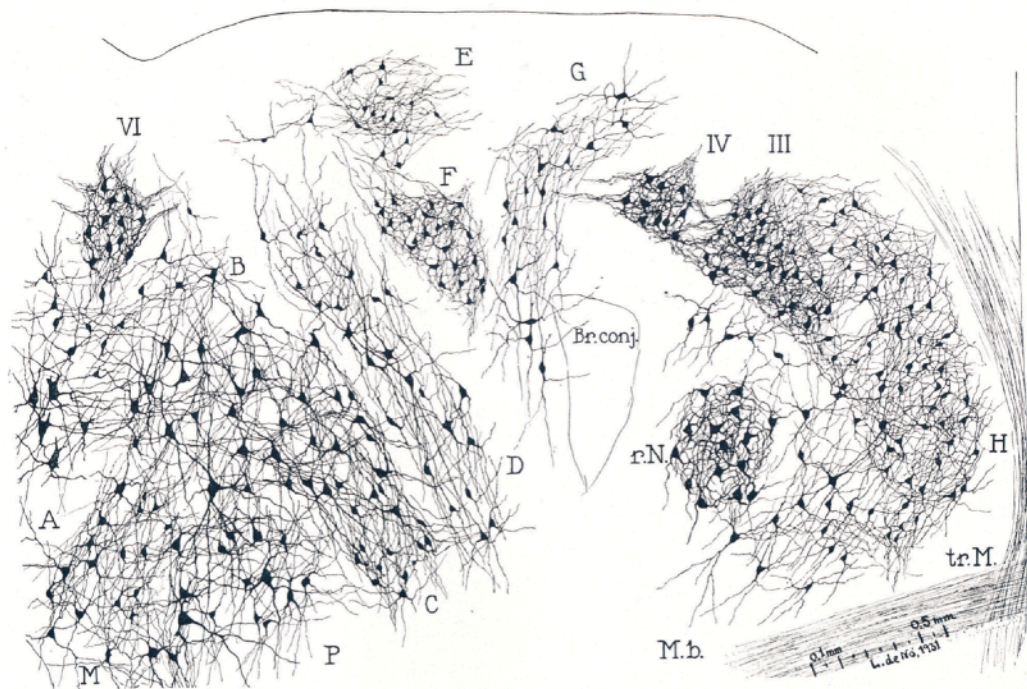


Fig. 7

Dibujos de Lorente de Nó (22) con cámara lúcida de las neuronas internunciales en la proximidad de los núcleos oculomotores. [Tomado de Balcells M (16)]



Fig. 8

Dibujo de Lorente del tronco del encéfalo con cámara lúcida a nivel de la oliva inferior. Además de tractos y nervios craneales (tracto espinal del trigémino y raíz del nervio facial) se aprecian múltiples cuerpos neuronales de los núcleos de la formación reticular pontina cuya involucración en el RVO demostró Lorente de Nó. [Tomado de Larriba-Sahd JA (34)]

identificación de grupos de neuronas unidas por este tipo de interacción representa el sustrato biológico de lo que más tarde se conoció como un “bucle de retroalimentación”. Así, un circuito reverberante es un circuito neural cerrado en el que las señales se envían continuamente entre diferentes regiones del cerebro. Esta

retroalimentación constante permite mantener la actividad neural durante un período prolongado y favorece la persistencia de la información en el sistema nervioso. Estas ideas eran muy distintas a las que entonces servían de guía a los neurofisiólogos (16, 17, 19). En aquellos años, Lorente, al igual que otros neurofisiólogos como Eccles, Gasser y Erlanger, afirmaba que la transmisión sináptica era de naturaleza eléctrica, por lo que se consideraba que no existían impulsos inhibidores específicos y que la inhibición recíproca era una cuestión difícil de explicar (14).

La descripción del RVO como un arco elemental de tres neuronas fue formulada por primera vez por Lorente de Nó en 1933 en el citado artículo, y más tarde por Szentagothai en 1950. Lorente consideró el nistagmo como un reflejo alternante similar a otros reflejos rítmicos y enfatizó que es imposible localizar cada reflejo laberíntico en una estructura anatómica determinada, ya que todo el sistema es una unidad funcional (Fig. 5). Lorente de Nó explicó el mecanismo de producción del ritmo del nistagmo teniendo en cuenta la participación de las interneuronas y las fibras recurrentes (colaterales de los axones y fibras centrífugas), atendiendo a las dos leyes de conectividad neuronal que enunció: la de pluralidad y la de reciprocidad de conexiones (Fig. 6). Estas contribuciones allanaron el camino para la posterior formulación del concepto de sistema de almacenamiento de velocidad (20). De gran importancia es que Lorente, muy pocos años antes, había destacado la importancia de una formación reticular intacta para la generación de la fase rápida del nistagmo después de una laberintectomía unilateral (Figs. 7 y 8). De hecho, describió cómo la fase rápida de un nistagmo horizontal se abolía a través de lesiones destructivas de la formación reticular pontina paramediana, mientras que las lesiones de los núcleos vestibulares no hacían desaparecer por completo la fase rápida del nistagmo (14).

Con la llegada de nuevos osciloscopios y amplificadores Lorente de Nó estudió los problemas básicos de la conducción nerviosa y de la transmisión sináptica. Los primeros estudios con microelectrodos del sistema vestibular ampliaron los principios entonces existentes hacia nuevos niveles de precisión y comprensión de los conceptos de sumación espacial y temporal y de retraso sináptico (21-24). Aunque las neuronas están recibiendo continuamente estímulos de miles de otras neuronas a su alrededor, el que estos sean capaces de provocar un potencial de acción o no depende de que la suma de estas entradas sea capaz de alcanzar el voltaje umbral. La suma espacial consiste en señales procedentes de múltiples entradas simultáneas, mientras que la suma temporal proviene de entradas repetidas. Cuando una gran cantidad de potenciales de acción de neuronas presinápticas desencadena potenciales de acción postsinápticos que se suman entre sí, a esto se denomina sumación temporal. Cuando las entradas de múltiples neuronas desencadenan un potencial de acción, la resultante se llama sumación

espacial. Por otra parte, el retraso sináptico es el tiempo requerido (por lo general 0,3-0,5 ms) para que una membrana presináptica libere un neurotransmisor, se difunda por la hendidura sináptica y se una a un receptor situado sobre la membrana postsináptica. Este retraso es un factor que limita el ritmo de transmisión de los impulsos nerviosos de una neurona a la siguiente, o a una célula efectora, y forma parte del tiempo de reacción.

En colaboración con Helen Treadway Graham, en el Central Institute for the Deaf desarrolló habilidades electrofisiológicas en el estudio de las neuronas motoras craneales en los núcleos oculomotor, troclear y abducens. Los resultados demostraron claramente una actividad sináptica convergente y respaldaron sus hipótesis sobre la integración por neuronas individuales. Los estudios que confirmaban en otras neuronas estos hallazgos no fueron publicados por otros autores hasta casi 20 años después (2).

Lorente de Nó describió por primera vez un núcleo asociado al sistema trigeminal (núcleo supratrigeminal) que recibe axones terminales que divergen de la raíz mesencefálica, así como de los axones trigeminales sensitivos primarios y secundarios. Dado que el núcleo supratrigeminal está vinculado tanto con el núcleo del trigémino como con el núcleo salival inferior, Lorente concluyó que esta interacción vincula la información motora y sensitiva del trigémino con la actividad secretora (25). Este hallazgo estuvo en la base del descubrimiento de las que denominó neuronas internunciales (interneuronas) y que trató de demostrar en el

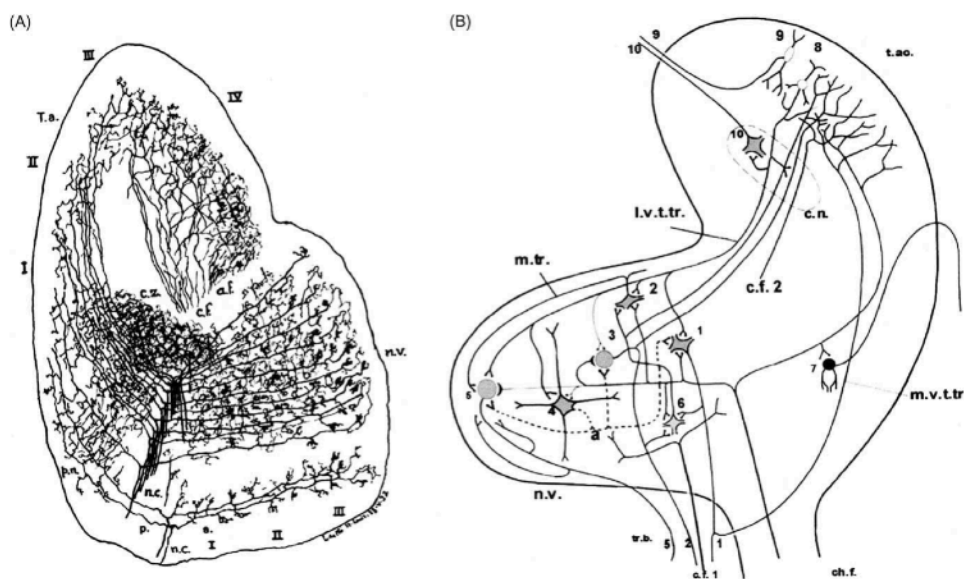


Fig. 9
Dibujo con cámara lúcida y esquema hechos por Lorente de Nó (28) de una sección sagital del núcleo acústico primario del gato. Las fibras de la raíz del nervio coclear (n.c.) se bifurcan para dar las ramas anterior (a) y posterior (p). Las ramas anteriores cruzan las tres regiones (I, II, III) del núcleo ventral (n.v.). Las ramas posteriores cruzan el núcleo posterior (p.n.), donde dan colaterales que alcanzan el tubérculo acústico (t.a.c.), en el que terminan. Tomado de Larriva-Sahd JA (34)

entorno del núcleo del trigémino, pero ante ciertas dificultades técnicas lo desarrolló, como hemos comentado, en el arco del RVO (25).

Otra de sus contribuciones pioneras fue el estudio del proceso de compensación vestibular después de una laberintectomía en conejos, apreciando que los componentes estáticos y dinámicos se transportaban por vías diferentes (14).

Ya en lo referente al sistema auditivo, Lorente de Nó hizo contribuciones importantes, examinando las terminaciones aferentes en el órgano de Corti (12), las proyecciones centrales del ganglio espiral y la organización de los núcleos cocleares, en los que destacó una distribución tonotópica. Subdividió los núcleos cocleares en dorsal, ventral y posterior, identificando en el ventral tres regiones principales en relación con la distribución de fascículos de fibras aferentes (26). Según su diseño del sistema acústico, los núcleos primarios constituirían un cerebro en miniatura, con su propio “cerebelo” en el núcleo dorsal (27).

La última obra de Lorente de Nó, publicada en 1981, fue *The primary acoustic nuclei*, trabajo en su mayor parte escrito 50 años antes pero no publicado por motivos económicos: la abundancia de ilustraciones encarecía la publicación (28). En esta obra se expone detalladamente la anatomía y la fisiología de los núcleos acústicos, demostrando muchas de las mejores características científicas de Lorente de Nó: un enfoque centrado en un problema importante; una clara apreciación de la función y la anatomía del tema objeto de estudio; dibujos concisos y precisos del material; y un resumen exhaustivo de la literatura pertinente (2) (Fig. 9).

B.- Estructura del córtex cerebral y funcionamiento del cerebro

En etapas precoces de su carrera, Lorente de Nó realizó trabajos fundamentales sobre la corteza cerebral del ratón, incluidas las primeras descripciones de las columnas corticales, hoy conocidas como “minicolumnas” corticales, que más tarde se considerarían las verdaderas unidades funcionales del cerebro, acuñando para ello el término “módulo” cortical o “unidad elemental” (19, 22, 29-32). El primero de dichos trabajos, publicado en 1922 cuando Lorente tenía solo 20 años, incluía la primera descripción con el método de tinción de Golgi de la región distintiva de la corteza somatosensorial, ahora conocida como el campo “barril”, y los glomérulos de la capa IV, sentando así las bases para conceptualizar la conectividad sináptica (33). Cajal había considerado que existía una correlación entre la mayor complejidad de los tipos celulares de la corteza humana con la mayor capacidad intelectual de los humanos respecto al resto de los animales. Sin embargo, el joven Lorente no aceptó sin más esta propuesta y, para ello, estudió el córtex del ratón, la especie más inferior provista de neocórtex. En este pequeño animal, encontró y describió tipos de células neuronales que eran al menos tan ricos como los descritos por Cajal sobre la corteza humana. Pese a ello, Cajal aceptó el trabajo de Lorente para publicarlo en

su revista sin hacer ningún cambio (2, 24). Esta descripción también fue importante para los trabajos posteriores sobre la organización columnar de la corteza sensorial somática.

Lorente de Nó, al igual que su maestro Cajal, fue también un consumado dibujante, especialmente interesado por el detalle y la perspectiva. En este sentido, y al contrario que Cajal, que prefería hacer los dibujos de memoria tras mirar al microscopio, Lorente de Nó desarrolló, cuando todavía estaba en el Instituto de Investigaciones Biológicas, un sistema para proyectar con exactitud las imágenes del microscopio desde el ocular a la mesa de trabajo; la técnica que conocemos como cámara lúcida (34).

Lorente de Nó tuvo que realizar estudios fisiológicos en modelos experimentales con pequeños mamíferos, en paralelo a sus estudios microscópicos, lo que le llevó a cuestionar los conceptos sobre la organización de la corteza cerebral. Para ello, utilizó su experiencia con el sistema vestíbulo-ocular para dar un significado funcional a las neuronas corticales que vislumbró. Tal vez la clave que él tenía, y de la que carecía su mentor Cajal, era la experiencia directa con la fisiología del cerebro (2, 33). A partir de otras investigaciones desarrolladas posteriormente, Lorente de Nó consideró a la corteza cerebral como una cadena de neuronas dispuesta según el esquema de arcos reflejos, en los que las neuronas corticales (tanto de proyección como las interneuronas) serían las reguladoras de las cadenas o redes neuronales. Por tanto, la unidad fisiológica cortical estaría formada por una neurona cortical eferente con su fibra junto con las interneuronas que regulan su actividad (35).

Sherrington consideraba que las dendritas de las neuronas motoras recibían el impulso y los axones lo transmitían, siendo la excitación unidireccional y con niveles graduados en las dendritas y en los somas celulares, ocurriendo la integración sólo en estos últimos. Estas sinapsis podían ser de dos tipos, excitatorias e inhibitorias. Lorente de Nó, además de corroborar estos hechos, los extendió a las neuronas de la corteza, en las que las dendritas serían el elemento mayoritario que recibe las sinapsis (varios miles en una sola neurona piramidal), por lo que la suma de todos estos impulsos daría lugar a la respuesta final [8, 29]. Por tanto, para definir un circuito cortical Lorente de Nó consideró dos tipos de células según su capacidad de ser o no excitadas por las fibras aferentes. Las neuronas que se excitan recibirían contactos directos, mientras que las otras células sólo podrían generar potenciales de acción debido a la actividad intracortical (22, 35).

En el córtex Lorente de Nó distinguía cuatro tipos de neuronas: de axón descendente que alcanzan la sustancia blanca, de axón corto ramificado en la proximidad del cuerpo celular, de axón largo ascendente ramificado en las capas corticales y de axón horizontal. Describió las seis capas principales de la corteza y los tipos de células de



Fig. 10. Dibujo de Lorente de Nó con cámara lúcida mostrando células piramidales del córtex cerebral de rata. [Tomado de Larriva-Sahd JA (19)]

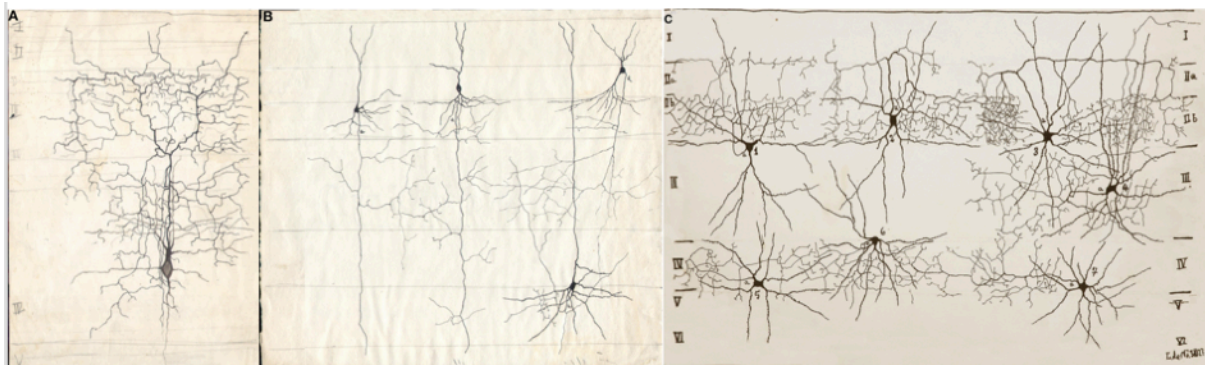


Fig. 11

A) Neurona de axón corto con un axón ascendente que se distribuye principalmente en la capa III (III). (B) Tres células piramidales con numerosas colaterales axónicas a la capa IV y una interneurona (arriba a la derecha), cuyo axón descendente (a) se resuelve en la capa III. (C) Siete ejemplos de neuronas de axón corto [Lorente de Nó (1949)]. Cabe destacar que, si bien el axón de cada célula se ramifica profusamente, permanece confinado en la capa homónima. [Tomado de Larriva-Sahd JA (19)]



Fig. 12. Dibujo con cámara lúcida de la corteza cerebral del ratón realizado por Lorente, en 1926, en el laboratorio de Cajal. Se ilustran seis tipos de neuronas de axones cortos (interneuronas). La neurona número 1 emite un axón que se bifurca; la colateral descendente se ramifica en un número moderado de terminales que forman un plexo distribuido en la capa III. A diferencia de las neuronas 2 y 5, el axón de la célula 1 no termina en la capa más superficial, donde se encuentran las células horizontales. La neurona 2 envía un axón ascendente que finalmente termina en las capas I a III. La neurona 3 es una célula fusiforme cuyo axón se bifurca en dos ramas colaterales. La rama ascendente termina en las capas I y II (principalmente en la capa IIb). La rama descendente termina con ramificaciones en la capa III. La neurona 5 corresponde al tipo celular poligonal de la capa III, cuyo axón ascendente se distribuye en las tres capas superiores. La neurona 6 corresponde al tipo celular poligonal con dendritas poco ramificadas, cuyo axón, sin embargo, se ramifica profusamente y termina exclusivamente en la capa IV. [Tomado de Larriva-Sahd JA (34)]

cada capa, así como las aferencias corticales, los eferentes corticales y el papel de las células de axón corto (células internunciales), señalando que estas se encuentran invariablemente interpuestas entre las fibras aferentes y las neuronas de proyección. De todo ello, extrajo la conclusión de que el papel de las neuronas corticales de axón corto no puede ser otro que el de controlar la actividad de sus neuronas de proyección (1, 36) (Figs. 10-12). A él se debe, pues, la primera descripción del crucial concepto de las “neuronas internunciales” (hoy denominadas interneuronas), que fueron definidas y descritas por Lorente de Nó de la siguiente manera: *“El papel de las neuronas corticales no puede ser otro que regular la descarga de las fibras eferentes. Las células piramidales llevarán los impulsos más lejos, y las neuronas internunciales tienen que regular la descarga de las eferentes”* (22, 37). Por otra parte, las uniones largas no variaban entre los diferentes mamíferos, pero las cortas aumentaban desde el ratón al hombre. En el córtex humano apreció, además de un mayor número de células con axones largos ascendentes, un notable incremento de células de axón corto en todas las capas (27). Igualmente, hizo la primera descripción de la riqueza de terminaciones sinápticas alrededor de una neurona.

Lorente de Nó realizó la distinción entre dos tipos de circuitos o cadenas de neuronas internunciales. Por un lado, las cadenas de neuronas múltiples, que están basadas en la pluralidad de conexiones y, en ellas, un estímulo débil puede sufrir una “amplificación” para alcanzar un umbral determinado, lo que resulta en la activación de un gran número de neuronas. Por otra parte, las cadenas de neuronas cerradas, que actúan según el principio de reciprocidad de conexiones, actualmente denominado bucle de retroalimentación, siendo este un principio organizador

fundamental del cerebro. Estos circuitos permiten que un solo impulso presináptico ocasione una descarga difusa y prolongada por la existencia de circuitos reverberantes de neuronas interconectadas, de tal manera que la actividad neuronal persistiría después de que el estímulo inicial hubiera cesado. El comportamiento de estos circuitos se explica por el retardo sináptico entre la llegada del estímulo presináptico y la descarga postsináptica, así como por la existencia de un período refractario cuando llega otro impulso. La descarga continuada de una neurona motora sería consecuencia de un bombardeo desde las interneuronas por la llegada a dicha neurona de impulsos a través de varios recorridos sinápticos (27, 38). Así, Lorente fue el primero en predecir que la conducción de los impulsos nerviosos debía ser diferente a lo largo de los axones (gobernada por el principio de todo o nada y seguida de un período refractario) y a lo largo de las dendritas (predicha como subumbral y aditiva, sin refractariedad). Además, como se ha comentado anteriormente, desarrolló el concepto de retraso sináptico y explicó la neurona como un dispositivo de suma temporal y espacial que genera salidas en forma de patrones de potenciales de acción a lo largo del axón (32).

Lo que se ha descrito sustentaría posteriormente la teoría neuropsicológica de la organización de la conducta de Donald O. Hebb, que propuso la idea de los conjuntos celulares como unidades funcionales del cerebro y cuyo concepto de ensamblaje celular se basa en los circuitos reverberantes de Lorente de Nó (38, 39). Finalmente, también influyó en lo que conocemos como la sinapsis de Hebb y la plasticidad hebbiana, que es clave para los procesos de aprendizaje y memoria, incluida la potenciación a largo plazo (35, 40). Un conjunto celular se define por grupos de neuronas con actividad sincrónica, recurrente y alternada; estas características fueron propuestas por Lorente de Nó basándose en datos anatómicos precisos. El desarrollo reciente de nuevas técnicas ha permitido el registro y la manipulación de conjuntos neuronales específicos con alta precisión espacial. De esta manera, la activación recurrente de un grupo dado de neuronas permite la formación de nuevas redes en el cerebro que podrían ser recuperadas posteriormente mediante estimulación de células individuales (25, 41).

Muy posiblemente, sus trabajos más importantes se refieren a dos áreas fundamentales de las neurociencias actuales: la organización modular de la corteza cerebral de los mamíferos y la fisiología básica de las neuronas. Ambos temas fueron presentados generalmente de forma conjunta por Lorente de Nó en sus trabajos sobre la organización de la corteza cerebral. Lorente demostró una evidencia estructural de que las áreas corticales de los mamíferos estaban organizadas de manera columnar vertical en lugar de en capas horizontales, articulando así por primera vez las características básicas de la organización columnar de la corteza cerebral, que incluían interneuronas y vías paralelas y reentrantes. La columna es la unidad elemental en la que puede llevarse a cabo todo el proceso de transmisión de estímulos desde la fibra aferente hasta la fibra eferente de proyección. Así, describe los tipos de células de las capas corticales y detalla las aferentes corticales específicos, sus zonas de terminación y las aferentes que terminan en cada una de ellas, las aferencias extrínsecas e interneuronas distintas que convergen en una sola célula o en un grupo de células piramidales, en las que el axón es a la vez el elemento de salida y recurrente de la unidad. Según esta visión la corteza está compuesta por un enorme número de unidades elementales no solo yuxtapuestas sino superpuestas (17, 19, 30, 31, 35). Con ello, anticipó la existencia de unidades elementales fisiológicamente distintas casi veinte años antes de que los registros intracelulares llegaran al arsenal tecnológico. Esto proporcionó una hipótesis de trabajo que, con el establecimiento de los estudios electrofisiológicos, se puso a prueba con éxito: los electrodos de registro en las cortezas somatosensorial primaria (42) y visual (43) demostraron que la corteza cerebral está compuesta de módulos funcionales verticales distintos (19). Estos trabajos de Lorente fueron fundamentales para que los estudiantes de doctorado de Mountcastle, David Hubel y Thorsten Wiesel (44) llevaran a cabo los descubrimientos científicos que los llevaron a obtener

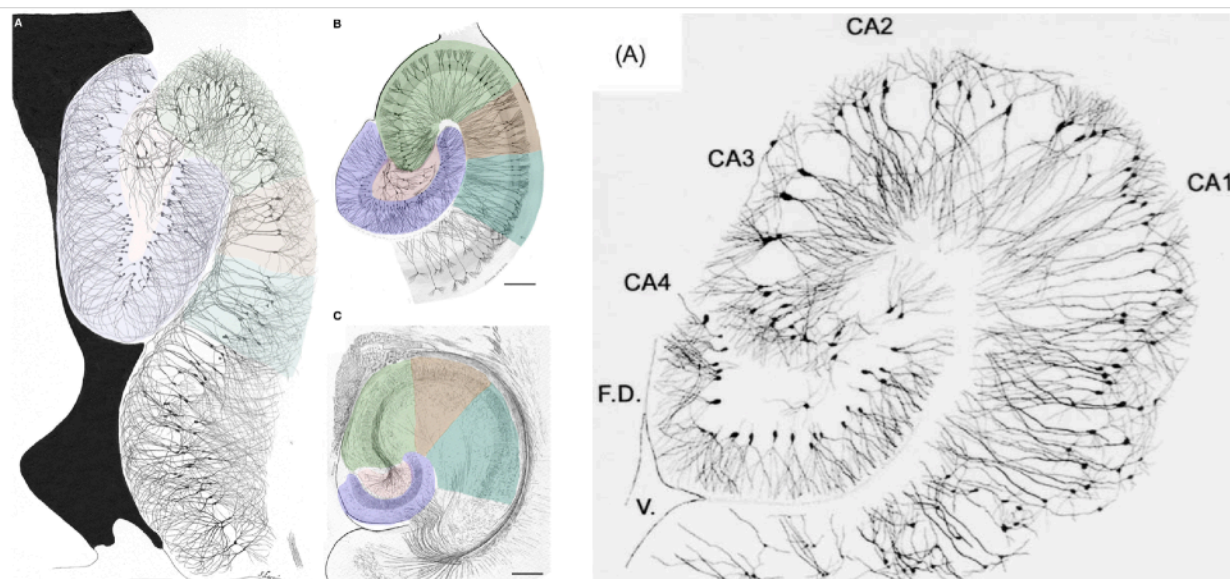


Fig. 13. A la izquierda dibujos con cámara lúcida coloreados realizados por Larriva-Sahd en los que se muestran los sectores del asta de Amón de acuerdo con la distribución hecha por Lorente. (A) Sección sagital a través del hipocampo dorsal. (B) sección horizontal a través del hipocampo ventral en la rata. (C) Sección obtenida en un sitio comparable al mostrado en B. [Tomado de Larriva-Sahd JA (19)].

A la derecha, (A) dibujo de Lorente de Nó con cámara lúcida, mostrando la parcelación del asta de Amón en el ratón. El dibujo muestra inputs específicos a diferentes partes de las células piramidales de CA3. [Tomado de Larriva-Sahd JA (34)].

el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1981, compartido con Roger W. Sperry, por sus aportaciones al conocimiento sobre la organización y fisiología de la corteza cerebral (32).

¿Cuál es el tratamiento que dieron destacados científicos de su tiempo a este trascendental descubrimiento sobre el que ellos se apoyaron para alcanzar su lugar en el Olimpo? Por ejemplo, Vernon Mountcastle (45) afirma: *“Cuando en 1955 describí la organización columnar de la corteza cerebral basándome en observaciones realizadas en experimentos de registro de neuronas individuales en gatos y monos, muchos neuroanatomistas lo recibieron con incredulidad. Lorente de Nó había descrito en 1949 cadenas de neuronas translaminares unidas sinápticamente”* (nótese que la primera publicación de Lorente de Nó al respecto tuvo lugar en 1933). En la frase que precede, y otras posteriores, Mountcastle omite el fundamento cardinal del concepto estructural de las columnas. Sin embargo, como señala Jorge Larriva-Sahd (1), la actitud de Mountcastle sobrepasa la total falta de ética de Thorsten Wiesel y David Hubel, que simplemente ignoran los trabajos de Lorente de Nó. No obstante, tal actitud domina sobre ésta y otras contribuciones de Lorente de Nó; baste revisar el texto más popular de neurociencias (editado por Eric Kandell, también ganador del Premio Nobel), que omite sus aportaciones seminales (1).

Su trabajo en Berlín con el matrimonio Vogt lo familiarizó con cuestiones relacionadas con diferentes regiones arquitectónicas del cerebro, siendo fundamental para las publicaciones posteriores sobre la arquitectura y organización

celular. Posteriormente, el estudio de las cortezas entorrinal e hipocampal más simples (publicados después de llegar a Saint Louis) le dieron ideas sobre los patrones de articulación neuronal en la corteza y fueron de suma importancia para la comprensión de las redes neuronales y la función cortical (33). De hecho, la subdivisión hipocampal, basada en patrones de conectividad en distintas regiones que denominó “campos cornu ammonis” (CA1-CA4) aún se mantiene vigente y ha resistido el paso del tiempo (46) (Fig. 13). En este trabajo se especifica que la corteza cerebral está organizada en unidades funcionales dispuestas en sentido vertical. A diferencia de la organización celular dispuesta en capas horizontales, esta disposición funcional requiere la presencia de interneuronas que se interconectan al tiempo que se reintegran a la disposición vertical (16). Se ha apuntado que es probable que el pensamiento de Lorente estuviera guiado por su trabajo sobre el tronco del encéfalo (20, 35). Estos artículos se hicieron muy conocidos cuando su capítulo sobre la corteza cerebral apareció por primera vez en la obra de Fulton *Physiology of the Nervous System* en 1938 (30). Esta revisión magistral de sus propias investigaciones y de las de otros autores es una síntesis notable de información escrita con claridad y con ilustraciones diáfanas (2).

La trascendencia de las investigaciones de Lorente de Nó se han puesto de manifiesto recientemente, una vez que se ha empezado a abordar la última frontera del conocimiento, el proyecto internacional BRAIN, dirigido por el neurocientífico español Rafael Yuste afincado en la Universidad de Columbia, de mucha mayor complejidad que el que llevó a la descodificación del genoma humano. Uno de los objetivos clave es mapear con precisión las conexiones neuronales en el cerebro humano, identificando cómo interactúan las diferentes regiones cerebrales y cómo se transmiten las señales entre ellas. Este mapa detallado del cerebro permitirá a los científicos comprender mejor cómo se generan los pensamientos, las emociones y las acciones en el cerebro. Otro objetivo importante del Proyecto BRAIN es desarrollar tecnologías innovadoras para estudiar y manipular la actividad neuronal a nivel individual. Con todas estas herramientas los investigadores podrán explorar en tiempo real cómo funcionan las redes neuronales y cómo se ven afectadas por enfermedades neurológicas y trastornos mentales.

Como indica Rafael Yuste, intentar entender el cerebro mirando las neuronas una a una es como intentar ver una pantalla de televisión mirando un píxel. Por mucho que se mire un píxel, nunca dará información para saber qué es lo que ocurre en la pantalla de televisión. Lo que importa, realmente, son las imágenes, la unidad funcional de la película que se fabrica con correlaciones en el espacio y en el tiempo y en el color de los píxeles. Es lo que los científicos denominan una propiedad emergente. “¿Y qué ocurriría -se interroga Yuste- si en el cerebro fabricáramos propiedades emergentes? Esta es la gran pregunta que se hizo Rafael Lorente de No,

quien consideraba que el problema para descifrar los misterios del cerebro no era un problema de neuronas, sino de circuitos, de sistemas de neuronas, porque al mirar cualquier tejido cerebral, la corteza cerebral, por ejemplo, se ve que tenemos millones de neuronas conectadas todas entre sí. Para fabricar propiedades emergentes es necesario fabricar sistemas con muchísimos componentes y relacionarlos todos unos con otros, y eso es precisamente el diseño de todos los sistemas nerviosos. Desde Lorente de No hay una corriente científica que mantiene que para entender el cerebro no se puede mirar las neuronas de una en una. Tenemos que ver la pantalla entera de televisión para que alguien por primera vez se entere de cuál es la película que está poniendo en el cerebro” (47).

Como señala Carrillo-Reid (25), un principio básico de la neurociencia es que la conectividad neuronal forma la base estructural que subyace a la función neuronal. El mapa sistemático de conectividad de todo el cerebro, o conectoma, podría representar la firma del cableado global. Sin embargo, los conectomas funcionales y anatómicos tienen múltiples niveles, macro, meso y microescala, sabiéndose poco sobre la conectividad funcional de los grupos neuronales a nivel de mesoescala. Lorente de Nó proporcionó sustratos anatómicos que explican los roles funcionales precisamente a nivel de mesoescala al asignar funciones específicas a los circuitos neuronales. En particular, su contribución a los circuitos corticales como módulos columnares verticales conectados sinápticamente (25, 41).

El desarrollo contemporáneo de técnicas de imagen que permiten el registro simultáneo de poblaciones neuronales y el aumento de la potencia computacional que une la conectividad funcional y anatómica y la manipulación de conjuntos neuronales específicos con alta precisión espacial (48) confirman que las leyes de pluralidad y reciprocidad de Lorente de Nó representan principios organizativos fundamentales del cerebro de los mamíferos (25, 41).

Como anteriormente se ha comentado, los descubrimientos más importantes de Lorente de Nó tuvieron como cimientos la combinación de sus conocimientos de anatomía microscópica y de neurofisiología. Ya en 1934, Lorente de Nó afirmó que la cuestión más importante en neurofisiología era cómo se suman los cambios dendríticos, aunque la opinión general de la época era escéptica sobre la suma subumbral en las neuronas del sistema nervioso central (46). Aunque las contribuciones de Lorente de Nó se utilizan ampliamente en la neurobiología contemporánea, a menudo sin citar sus trabajos originales, uno se podría imaginar cómo sería nuestra comprensión de la neurobiología sin ellos. Así, sería difícil imaginar una historia coherente sobre una neurona sin excitabilidad subumbral, una célula nerviosa decodificadora sin suma témporo-espacial o una columna cortical sin sustrato neuronal (19).

Primero, en el *Central Institute for the Deaf* y luego en el Instituto Rockefeller, Lorente de Nó enfocó sus estudios en la activación neuronal, conducción nerviosa y transmisión sináptica. Para ello, registró, mediante microelectrodos y el uso de oscilógrafos de rayos catódicos, potenciales eléctricos de neuronas, dendritas y axones. Con ello, estudió no sólo la conducción de impulsos sino también estableció las unidades y circuitos elementales de la corteza, así como comprendió los mecanismos por los que operan las neuronas y las sinapsis en la corteza y en otros sistemas del tronco del encéfalo y de la médula espinal (35).

En 1938, publicó dos artículos en los que, por primera vez, mostró la transmisión sináptica en las motoneuronas, detectando los retrasos existentes en las sinapsis, a la vez que adelantó por primera vez la idea de que la estimulación de las motoneuronas depende directamente de todas las sinapsis localizadas en un área dada de la motoneurona (activación concurrente) (21, 49). La combinación de estos resultados con sus conocimientos en anatomía cortical y electrofisiología constituyó el primer ejemplo de neuroanatomía funcional (35).

Lorente de Nó se interesó también a finales de los años 30 por las bases neurofisiológicas de la electroencefalografía (EEG). Con sus estudios de los potenciales de EEG, Lorente de Nó fue el primero en relacionar los cambios de potencial que ocurren en el espacio extracelular con los cambios que tienen lugar a nivel de las membranas neuronales, e introdujo los conceptos de fuentes y sumideros de corriente (24).

C.- Neurofisiología de las fibras nerviosas

En sus últimos años en *St. Louis*, Lorente de Nó había dado el salto a la neurofisiología. Allí se encontró con Joseph Erlanger y Herbert Gasser, que acababan de hacer sus cruciales descubrimientos sobre los distintos tipos de fibras nerviosas y sus potenciales de acción, que les valdría el Premio Nobel en 1944. Como ya se ha comentado, adquirió su formación electrofisiológica inicial con Helen T. Graham al estudiar la activación de las neuronas oculomotoras, para lo cual utilizaba finos microelectrodos para el registro de la actividad eléctrica, no separándose desde entonces del osciloscopio de rayos catódicos.

Al llegar al *Rockefeller Institute* Lorente trasladó su interés a la investigación neurofisiológica del nervio periférico, pues consideraba que era un método fiable para estudiar los procesos que tienen lugar en el sistema nervioso central, tema al que, a partir de 1938, dedicaría prácticamente el resto de su vida profesional. Así, dirigió su atención hacia la activación neuronal, la conducción nerviosa y la transmisión sináptica, estudiando el electrotono en nervios intactos, la distribución del potencial y de la corriente en conductores de volumen y su aplicación a la

interpretación de los registros de la actividad eléctrica neuronal en centros y vías nerviosos, así como la influencia de los iones de bario y amonio cuaternario en el potencial de acción. En este contexto, como veremos más adelante, sintetizó el tetraetilamonio (TEA) (17, 20).

La conversión de Lorente de Nó a la electrofisiología ya es evidente en su carta del 10 de abril de 1934 a Cajal. Para ello, justificó este cambio ante Cajal con las siguientes palabras: “...estoy dedicando la mitad de mi tiempo a experimentos fisiológicos”. Más adelante, argumentó a favor de este cambio de énfasis al afirmar que la estructura está iluminada por la función. De esta forma, sus primeros casi 15 años de trabajo culminaron en la publicación de los dos volúmenes de *A Study of Nerve Physiology* (50), en los que incluía modelos matemáticos detallados que se iniciaron durante la visita que hizo con Leverett Davis Jr. en 1940 al *California Institute of Technology*. Al final, Lorente sacó la incorrecta conclusión de que la conducción eléctrica no dependía de los cationes sodio y potasio, pero supuso correctamente que este proceso dependía en última instancia del metabolismo oxidativo (2).

Lorente de Nó participó en los estudios sobre la naturaleza de la transmisión sináptica, evaluando en varios artículos la acetilcolina y otros supuestos neurotransmisores, para los que no pudo establecer un papel específico. Igualmente, a nivel de la sinapsis, estudió la sumación témporo-espacial de la conducción. Advirtió que la suma de los cambios subliminales inducidos por impulsos diferentes alcanza un determinado valor umbral que origina una descarga a través del axón y, por ello, este entra en periodo refractario de manera inmediata (16). Tampoco pudo descartar la activación eléctrica directa de las células postsinápticas, adoptando, como lo hizo Eccles al mismo tiempo, la hipótesis de que la transmisión sináptica era eléctrica en lugar de química (2).

La existencia de numerosas sinapsis sobre las largas dendritas requería la generación de respuestas graduadas capaces de propagación sin dejar período refractario y capaces de sumación, algo que no se puede lograr con un impulso de todo o nada, discontinuo y que deja tras de sí un período refractario. Así, formuló en 1959 el principio de la conducción decremental, que se puede definir como aquel proceso en el que el impulso nervioso se pierde progresivamente a medida que avanza en su trayecto. Por lo tanto, el efecto de las dendritas sería amplificar activamente la despolarización asociada con ciertas entradas sinápticas sin necesariamente desencadenar un potencial de acción (17, 38).

Lorente de Nó se vio envuelto en dos controversias científicas. La primera fue la “Guerra de las Sopas y las Chispas”, una disputa sobre la naturaleza de la transmisión sináptica (química o eléctrica). En ella, Lorente cuestionó la participación del potasio

en el mantenimiento del potencial de membrana en reposo y del sodio en la generación del potencial de acción.

Ya desde poco después de comenzado el siglo XX fueron apareciendo hipótesis, y más tarde evidencias, de la participación de transmisores químicos en el sistema nervioso autónomo, que luego se ampliaron a las neuronas motoras. Los farmacólogos, encabezados por Henry Dale y Otto Loewi, consideraban que la transmisión de los impulsos nerviosos era un proceso químico, motivo por el que los dos autores citados recibieron en 1936 el Premio Nobel, aceptándose plenamente a partir de entonces la transmisión química en el músculo liso (38). La polémica se trasladó entonces al músculo esquelético y al sistema nervioso central, dando origen entonces propiamente a la citada guerra, que duraría hasta pasado 1950. Como relata Espinosa-Sánchez (38), en esta guerra los farmacólogos con sus “sopas” (reactivos y análisis químicos) defendían la naturaleza química de la transmisión nerviosa, enfrentándose a los neurofisiólogos que, con sus oscilógrafos de rayos catódicos registrando los potenciales de acción, defendían que la transmisión era eléctrica (Eccles, Gasser, Fulton, Lorente, Erlanger). Los farmacólogos defendían que el impulso excitatorio producía una despolarización de la neurona, mientras que el inhibitorio estabilizaba la polarización de la neurona. Los neurofisiólogos consideraban que la transmisión química no era lo suficientemente rápida para explicar la contracción de los músculos, lo que solo podía conseguir la transmisión eléctrica (36). En 1945 Eccles empezó a aceptar la hipótesis química y poco a poco esta disputa se fue decantando del lado de los farmacólogos. Sin embargo, sus oponentes Erlanger y Gasser ya habían sido galardonados en 1944 con el Premio Nobel y, en 1963, lo haría Eccles (2, 38). ¿Por qué no lo fue Lorente de Nó, quién, además, había hecho otras contribuciones importantísimas? Casi con toda seguridad, porque además de mantener sus postulados en esta y en la siguiente batalla científica cuando ya nadie lo hacía, sus críticas y menosprecio hacia sus adversarios fueron feroces. *“Ya hay mucha gente comiendo de poros y de iones; nada podemos hacer...”* decía, en 1984 (1).

La segunda controversia fue la “Guerra de la Vaina”, originada cuando Hodgkin y Huxley señalaron a los iones de sodio como responsables de la despolarización del potencial de acción al entrar en la neurona por un aumento de la permeabilidad de la misma al ion. Esto chocaba con la idea de Lorente que, tras estudiar la actividad funcional del nervio de los vertebrados (principalmente ranas con y sin epineuro) en diferentes ambientes iónicos, erróneamente dedujo que el potencial de acción era insensible a los iones de sodio porque consideraba que el epineuro no constituía una barrera para la difusión del sodio (51, 52), ignorando que el perineuro que rodea los axones contiene una capa de células que forma una barrera a la difusión de iones (20, 36). Además, afirmó que “el epineuro es sólo una parte relativamente pequeña

de la vaina de tejido conectivo del nervio”. También sostuvo que la conducción saltatoria de los potenciales de acción no se producía a lo largo de los axones mielinizados saltando de un nodo de Ranvier al siguiente. Por otra parte, argumentó incorrectamente que el potencial de reposo de las neuronas no dependía de gradientes iónicos (38). La hipótesis iónica postulada por Alan Hodgkin y Bernard Katz explicó los mecanismos iónicos subyacentes a la iniciación y propagación de los potenciales de acción (53), seguidos por otros artículos publicados en 1952 por Hodgkin y Huxley, en los que trabajaron con fibras nerviosas individuales diseccionadas del tronco nervioso de axones gigantes de calamar (54). Estos hallazgos echaron abajo más de diez años de trabajo de Lorente y fueron determinantes para que Hodgkin y Huxley recibieran el Premio Nobel en 1963 por “sus descubrimientos sobre los mecanismos iónicos involucrados en la excitación e inhibición en las porciones periférica y central de la membrana de la célula nerviosa” (2, 38).

De esta polémica surgieron, por una parte, sus cuatro nominaciones al Premio Nobel de Medicina y, por otra, un cierto agotamiento y desvalorización, que oscurecieron los importantes experimentos sobre la actividad rítmica neuronal y sobre propiedades de propagación de potenciales neuronales (24, 55, 56).

Lejos de entregar las armas, Lorente de Nó continuó luchando para demostrar sus hipótesis. A partir de 1962 Lorente tuvo como colaborador a Vicente Honrubia y estudiaron la conducción del potencial de acción, postulando que era un proceso continuo, sin signos de discontinuidad de la conducción en los nodos de Ranvier. A partir de ahí, publicaron doce artículos sobre *Theory of the flow of action currents in isolated myelinated nerve fibers. I-XII* en los prestigiosos *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, en los que desarrollaron una teoría sobre el flujo de corrientes de acción en fibras mielínicas aisladas, de escasa repercusión al nadar contra corriente.

La empecinada batalla de Lorente contra la hipótesis iónica (a la que siempre se refirió despectivamente como “la llamada hipótesis del sodio”) consumió una enorme energía durante al menos 30 años de su vida y no le ayudó precisamente a mantener en perspectiva sus importantes contribuciones anteriores a la neurofisiología (2).

Sin embargo, no todo fueron sombras en esta fallida aventura científica. Como parte del esfuerzo gastado en el estudio de la conducción de impulsos en los nervios periféricos de los vertebrados durante tres décadas, Lorente de Nó sintetizó por primera vez una serie de compuestos de amonio cuaternario, entre ellos el TEA, que sustituyó por cationes monovalentes (especialmente sodio) en sus estudios sobre la base iónica del impulso nervioso (57). Aunque no se le dio mucha importancia en su

momento, el TEA es ahora una herramienta estándar crucial en la neurobiología moderna, ya que impide la transmisión del impulso al bloquear de manera selectiva los canales de K^+ . La síntesis y aplicación de este compuesto a los tejidos excitables fueron las grandes contribuciones prácticas de Lorente a la neurociencia moderna (2). Woolsey (2) imagina que, en el fondo, Lorente debería haber estado complacido de que, utilizando TEA, se demostró que los canales de K^+ en los axones de calamares (donde hicieron sus estudios Hodgkin y Huxley) y ranas (utilizadas por Lorente) eran diferentes.

D.- Lorente de Nó y el origen de la cibernética

Al describir en 1933 los circuitos neuronales cerrados, por él denominados autorreexcitantes o reverberantes, mientras examinaba el reflejo vestíbulo-ocular, Lorente proporcionó la primera evidencia biológica de la existencia de los hoy conocidos como bucles de retroalimentación, que están en los fundamentos de la cibernética (20). De hecho, la base teórica y matemática del concepto de retroalimentación fue propuesta y desarrollada por Norbert Wiener en 1948, por lo que resulta claro que la evidencia biológica que lo respalda fue proporcionada por primera vez por Lorente de Nó (25, 41). Por otra parte, la segunda ley de conectividad (es decir, reciprocidad) en los sistemas de control, enunciada por Lorente, también proporcionó una visión fundamental para la cibernética (25).

En el verano de 1940, cuando las tropas de Hitler avanzaban incontenibles por Europa, el ejército de los EE. UU. decidió iniciar el famoso Proyecto Manhattan, que daría lugar a las bombas nucleares. Mucho menos conocido es que, al abrigo del mismo, una serie de proyectos acabaron por alumbrar a la cibernética, de la que derivan los modernos ordenadores y, ahora, la inteligencia artificial. De forma simultánea, el matemático Alan Turing ya estaba trabajando para el *Government Code & Cypher School*, el Servicio de Inteligencia británico, centrado en descifrar el código secreto que Alemania utilizaba para sus comunicaciones militares, llamado Enigma. Para ello diseñó, junto a su colega de Cambridge, Gordon Welchman, su propia máquina para contrarrestar la potencia de Enigma, la llamada “bomba”, que se servía de análisis matemáticos. Con ella, y sus posteriores evoluciones, consiguió descifrar el código encriptado de forma rápida para prevenir a los buques aliados de la presencia de submarinos alemanes, reduciendo de forma drástica los barcos hundidos en 1943 respecto a los años anteriores.

Durante la Batalla de Inglaterra, los bombardeos alemanes impulsaron al Ejército de los Estados Unidos a mejorar la defensa antiaérea. El Comité Nacional de Investigación de Defensa (NDRC) contrató al matemático Norbert Wiener, del Instituto Tecnológico de Massachusetts, y al ingeniero Julian Bigelow, de la

Universidad de Princeton, que comenzaron a desarrollar servomecanismos para intentar corregir los errores en el trazado de la trayectoria de un avión en vuelo y así hacer más eficaces las baterías antiaéreas. Para ello, aplicaron la teoría de redes a los bucles de retroalimentación, cuyo primer ejemplo en el sistema nervioso había sido descrito en 1933 por Lorente de Nó, como hemos visto (32).

Wiener, quien acuñaría el término cibernética en 1948, puso su atención en el cerebro y el comportamiento de organismos vivos, y comenzó a colaborar con el neuropsiquiatra mexicano afincado en Harvard Arturo Rosenblueth, desarrollando un modelo para analizar las similitudes entre el comportamiento humano y el funcionamiento de las máquinas (58). De esta forma, convinieron que, así como los sistemas antiaéreos se adaptan continuamente para predecir la trayectoria de un bombardero, el sistema de control cerebeloso de los humanos utiliza la retroalimentación sensorial para guiar el movimiento del brazo cuando se va a coger un vaso de agua, lo que se plasmó en el sistema Anti-Aircraft Predictor (32).

En 1942, se celebró en Nueva York una reunión multidisciplinaria sobre “Inhibición cerebral” bajo los auspicios de la Fundación Macy. A esta primera reunión asistieron, entre otros, los neurofisiólogos Arturo Rosenblueth, Warren McCulloch y Lorente de Nó (38). Poco después, en 1943, McCulloch y Pitts publicaron un artículo en el que modelaron la actividad nerviosa como una máquina de Turing, utilizando para ello los circuitos reverberantes de Lorente de Nó para explicar los mecanismos de la memoria. A finales de 1944, von Neumann (matemático miembro del Proyecto Manhattan), Wiener y Aitken reunieron a un grupo de científicos de diversas disciplinas para una miniconferencia celebrada en Princeton en enero de 1945, a la que asistieron McCulloch, Pitts, Lorente de Nó y otros cinco científicos. Esta reunión fue clave para que von Neumann estableciera un diseño revolucionario que sería la base de cualquier computadora durante el resto del siglo. Como describe Espinosa-Sánchez (32), el diseño de una computadora tiene una analogía directa con el funcionamiento del sistema nervioso: una unidad central para el procesamiento, una memoria, entradas y salidas (equivalentes para las aferencias sensoriales y las eferencias motoras, respectivamente). A la vez, las computadoras utilizan un sistema binario que, en esencia, refleja el principio de todo o nada para la transmisión de potenciales de acción neuronales (32).

Con el apoyo de la Fundación Macy, se organizaron una serie de 10 reuniones entre 1946 y 1953. El núcleo de las reuniones Macy, conocidos como “Los Cibernéticos”, estuvo formado por von Neumann, Wiener, Pitts, Bigelow, McCulloch, Rosenblueth y Lorente de Nó, poniéndose el foco en alguna de ellas en los circuitos reverberantes descritos por Lorente. Lorente de Nó, McCulloch y Pitts conformaron el grupo de trabajo Connected Aspects of Neurology cuya actividad fue fundamental para la génesis de la denominada “arquitectura von Neumann”, que sería la base de los

ordenadores (58). Lorente de Nó asistió a la mayoría de las diez conferencias Macy, siendo su formación experimental fundamental para el éxito de las mismas, lo que fue expresamente incluido por los editores en las actas (32).

Termina aquí el recorrido sobre la vida y la obra de Lorente de Nó, una de las mayores luminarias que dieron vida a la ciencia española, si bien la mayor parte de su carrera discurrió fuera de España, donde, como aún sigue ocurriendo en menor medida, no se daban las condiciones para lograr las cimas del conocimiento que alcanzó en el extranjero. Pese a sus premoniciones y descubrimientos geniales, así como a su mirada de amplio espectro sobre numerosos campos de las neurociencias y la vigencia de muchas de sus pioneras aportaciones, su figura se ha visto en parte oscurecida por la marginación y la falta de reconocimiento a la que fue sometido por muchos de los científicos que trabajaban en su campo, lo que podemos atribuir, además de a la falta de generosidad y a las envidias consustanciales al ser humano, a la adusta imagen que el mismo se creó con su rotunda seguridad en las aseveraciones propias y desprecio de las de sus oponentes. Pese a ello, permanecerá en la historia de la ciencia como uno de los investigadores más relevantes que nuestro país ha producido, a la vez de ser un motivo de orgullo, para todos aquellos que nos hemos dedicado a la Otorrinolaringología, el que hayamos contado con un colega de especialidad tan insigne, todo un modelo inspirador para quienes en el futuro se dediquen a nuestra disciplina.

Bibliografía.

- 1.-Larriva-Sahd JA. Reminiscencia de Rafael Lorente de Nó (1902-1990). Bol Mex His Fil Med 2005;8:53-58
- 2.- Woolsey TA. Rafael Lorente De No. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2001. Biographical Memoirs: Volume 79. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/10169>.
- 3.- Lee WS, Suárez C, Honrubia V, Gómez Martínez J. Morphological aspects of the human vestibular nerve. Laryngoscope 1990;100:950-961
- 4.- Suárez C, Kuruvilla A, Sitko S, Schwartz IR, Honrubia V. Central projections of primary vestibular fibers in the bullfrog. II. Nerve branches from individual receptors. Laryngoscope 1985;95:1238-1251

- 5.- Newman A, Suárez C, Lee WS, Honrubia V. Afferent innervation of the vestibular nuclei in the chinchilla. II. Description of the vestibular nerve and nuclei. Brain Res. 1992;597:278-297
- 6.- Newman A, Suárez C, Kuruvilla A, Honrubia V. Regeneration of the eighth cranial nerve. III. Central projections of the primary afferent fibers from individual vestibular receptors in the bullfrog. Laryngoscope 1989;99:162-173
- 7.- Suárez C, Honrubia V, Gómez J, Lee WS, Newman A. Primary vestibular projections in the chinchilla. Arch Otorhinolaryng 1989;246:242-248
- 8.-Honrubia V, Suárez Nieto C, Kuruvilla A, Sitko S. Central projections of primary vestibular fibers in the bullfrog. III. The anterior semicircular canal afferents. Laryngoscope 1985;95:1526-1536
- 9.- Suárez C, García C, Tolivia J. Central vestibular projections of primary cervical fibers in the frog. Laryngoscope 1989;99:1063-1071
- 10.-Fernández C, Baird RA, Goldberg JM. The vestibular nerve of the chinchilla. I. Peripheral innervation patterns in the horizontal and superior semicircular canals. J Neurophysiol 1988; 60:167-181
- 11.- Lorente de Nó R. Etudes sur l'anatomie et la physiologie du labyrinthe de l'oreille et du VIII^e nerf. Deuxième partie. Quelques données au sujet de l'anatomie des organes sensoriels du labyrinthe. Trav Lab Rech Biol 1926;24:3-103
- 12.- Lorente de Nó R. Anatomy of the eighth nerve. I. and II. The central projection of the nerve endings of the internal ear. Laryngoscope 1933;43:1-38
- 13.-Lorente de Nó R. Vestibulo-ocular réflex arc. Arch Neurol Psychiat 1933;30:245-291
- 14.- Espinosa-Sanchez JM, Kaski D, Perez-Fernandez N, Batuecas-Caletrio A. The vestibular system: Contributions of Lorente de Nó. J Vestib Res 2023;33:287-297
- 15.-Lorente de Nó R. Etudes sur le cerveau posterieur. Trav Lab Rech Biol Univ Madrid 1924;22:51-65
- 16.-Balcells M. Rafael Lorente de Nó: biografía de un neurocientífico casi desconocido. Neurosci History 2016;4:164-167
- 17.-Fernández de Molina A. Rafael Lorente de No. Real Academia de la Historia. <https://dbe.rah.es/biografias/12374/rafael-lorente-de-no>
- 18.- Baloh RW. Vertigo: Five Physician Scientists and the Quest for a Cure. Oxford University Press, 2016.

- 19.- Larriva-Sahd JA. Some predictions of Rafael Lorente de Nó 80 years later. *Front Neuroanat* 2014 Dec 3;8:147. doi: 10.3389/fnana.2014.00147
- 20.- Espinosa-Sanchez JM, Perez-Fernandez N, Batuecas-Caletrio A. Rafael Lorente de Nó (1902–1990). *J Neurol* 2024;271:4727-4729
- 21.-Lorente de Nó R. Limits of variation of synaptic delay of motoneurons. *J Neurophysiol* 1938;1:187-93.
- 22.-Lorente de Nó R. Analysis of the activity of the chains of internuncial neurons. *J Neurophysiol* 1938;1:207-44.
- 23.-Lorente de Nó R. Transmission of impulses through cranial motor nuclei. *J Neurophysiol* 1939;2:402-64.
- 24.-Rodriguez F, Mayoral J, Salas C. Un recorrido por la vida y la obra de Rafael Lorente de Nó. *Rev Histor Psicol* 1993;14:15-29
- 25.- Carrillo-Reid L, Larriva-Sahd J. Contributions of Lorente de Nó to the nonlinear circuitry of the brain. *Anat Rec* 2020;303:1215-1220
- 26.- Lorente de Nó R. Anatomy of the eighth nerve. III. General plan of structure of the primary cochlear nuclei. *Laryngoscope* 1933;43:327-50
- 27.-Rodríguez Quiroga A. De la neurohistología a la neurofisiología: la obra de Rafael Lorente de Nó. *Arbor* 1999;163 (642):187-203
- 28.-Lorente de Nó R. The Primary Acoustic Nuclei, Los Angeles, Raven eds., 1981
- 29.-Lorente de Nó R. La corteza cerebral del ratón (Primera contribución—La corteza acústica). *Trab Lab Invest Biol Univ Madrid* 1922;20:41-78
- 30.-Lorente de Nó R. Architectonics and structure of the cerebral cortex. In: Fulton JF, ed. *Physiology of the nervous system*. London: Oxford University Press 1938;291-330
- 31.-Lorente de Nó R. Cerebral Cortex: Architecture, intracortical connections, motor projections. In: Fulton JF (Ed.) (2nd edition), *Physiology of the Nervous System*. Oxford University Press. New York. 1949;288-312
- 32.- Espinosa-Sanchez JM, Gomez-Marin A, de Castro F. The Importance of Cajal's and Lorente de Nó's Neuroscience to the Birth of Cybernetics. *Neuroscientist* 2023 Jul 5:10738584231179932.
- 33.- Kruger L, Woolsey TA. Rafael Lorente de Nó: 1902-1990. *J Comp Neurol* 1990;300:1-4

- 34.-Larriva-Sahd J. Some contributions of Rafael Lorente de Nó to Neuroscience: A reminiscence. *Brain Res Bull* 2002;59:1-11
- 35.- Rodríguez JJ, Verkhratsky A. Rafael Lorente de Nó (1902-1990): The pioneer of physiological neuroanatomy. *FEPS ORG (Federation of European Physiological Societies)* 2008
- 36.- Espinosa Sánchez JM. Lorente de Nó: pionero de la otoneurología. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra 2024
- 37.-Fairén A. Cajal and Lorente de Nó on cortical interneurons: Coincidences and progress. *Brain Res Rev* 2007;55:430-444
- 38.-Espinosa Sánchez JM, Espinosa-Campos L, Batuecas-Caletrio A. Lorente de Nó: From Neuroanatomy to Neurophysiology. *Anat Rec* 2020;303:1221-1231
- 39.-Lorente de Nó R. On the effect of certain quaternary ammonium ions upon frog nerve. *J. Cell Comp Physiol* 1949;33 (Suppl. 1):3-231
- 40.-Hebb, D.O. The organization of behaviour: a neuropsychological theory. Wiley. New York. 1949
- 41.-Carrillo-Reid L, Yang W, Bando Y, Peterka DS, Yuste R. Imprinting and recalling cortical ensembles. *Science* 2016;353:691-694.
- 42.-Mountcastle VB, Powell TPS. Central nervous mechanisms sub-serving position sense and kinesthesia. *Bull John's Hopkins Hosp* 1959;105:173-200
- 43.-Hubel DT, Wiesel TN. Receptive fields of single neurons in the cat's striated cortex. *J. Physiol.* 1959;148:574-591
- 44.-Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol* 1962;160:106-54
- 45.-Mountcastle VB. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J. Neurophysiol* 1957;20:408-34
- 46.-Lorente de Nó, R. Studies of the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. *J Psychol Neurol* 1934;46:113-177
- 47.-Yuste R. Las nuevas Neurotecnologías y su impacto en la Ciencia. *Rev Fundación Ramón Areces*. Julio 2019; núm. 21:41-51
- 48.-Packer AM, Russell LE, Dagleish HW, Hausser M. Simultaneous all-optical manipulation and recording of neural circuit activity with cellular resolution in vivo. *Nature Methods* 2015;12:140-146

- 49.-Lorente de Nó, R. Synaptic stimulation of motoneurons as a local process. J Neurophysiol 1938;1:195-206
- 50.-Lorente de Nó R. A study of nerve physiology. Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research. 1947. Part I, 131:1-496; Part II, 132:1-548.
- 51.-Laporte Y, Lorente de Nó R. Dual mechanisms of synaptic transmission through a sympathetic ganglion. J Cell Comp Physiol 1950;35 (suppl. 2):107-153
- 52.-Lorente de Nó R. On the existence of a gradient of sensitivity to lack of sodium in spinal roots of bullfrog. J. General Physiol. 1951;35:183-201
- 53.-Hodgkin AL, Katz B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J Physiol 1949;108:37-77
- 54.-Hodgkin AL, Huxley AF. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. J Physiol 1952;116:449-472
- 55.-Lorente de Nó R, Feng TP. Analysis of effect of barium upon nerve with particular reference to rhythmic activity. J Cell Comp Physiol 1946;28:397-464
- 56.-Lorente de Nó R, Condouris GA. Decremental conduction in peripheral nerve. Integration of stimuli in the neuron. Proceedings of the National Academy of Sciences U. S. A. (PNAS) 1959;45:592-617.
- 57.-Lorente de Nó R. On the effect of certain quaternary ammonium ions upon frog nerve. J Cell Comp Physiol 1949;33(Suppl. 1):3-231
- 58.- de Castro Soubriet F, Espinosa Sánchez JM. Lorente de Nó y Cajal: la conexión española en el nacimiento de la cibernética. The Conversation. Publicado: 30 noviembre 2023 18:57 CET.