UACM
Universidad Autónoma de la Ciudad de México
Nada humano me es ajeno

COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

LICENCIATURA EN PROMOCION DE LA SALUD

El efecto de la cafeína en la memoria y su importancia para la Promoción de la Salud

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LICENCIADA EN PROMOCIÓN DE LA SALUD

PRESENTA

María Isabel Beltrán Villalobos

Director de la Tesis

Mtro. José Antonio García Segoviano

Ciudad de México septiembre, 2022.

UACM
Universidad Autónoma de la Ciudad de México
Nada humano me es ajeno

CA Coordinación Académica

SISTEMA BIBLIOTECARIO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO
COORDINACIÓN ACADÉMICA

RESTRICCIONES DE USO PARA LAS TESIS DIGITALES

DERECHOS RESERVADOS©

La presente obra y cada uno de sus elementos está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor; por la Ley de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, así como lo dispuesto por el Estatuto General Orgánico de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México; del mismo modo por lo establecido en el Acuerdo por el cual se aprueba la Norma mediante la que se Modifican, Adicionan y Derogan Diversas Disposiciones del Estatuto Orgánico de la Universidad de la Ciudad de México, aprobado por el Consejo de Gobierno el 29 de enero de 2002, con el objeto de definir las atribuciones de las diferentes unidades que forman la estructura de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México como organismo público autónomo y lo establecido en el Reglamento de Titulación de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

Por lo que el uso de su contenido, así como cada una de las partes que lo integran y que están bajo la tutela de la Ley Federal de Derecho de Autor, obliga a quien haga uso de la presente obra a considerar que solo lo realizará si es para fines educativos, académicos, de investigación o informativos y se compromete a citar esta fuente, así como a su autor ó autores. Por lo tanto, queda prohibida su reproducción total o parcial y cualquier uso diferente a los ya mencionados, los cuales serán reclamados por el titular de los derechos y sancionados conforme a la legislación aplicable.

El presente trabajo de investigación se realizó en el laboratorio 17 a cargo de la Dra. Carolina López Rubalcava, en el departamento de Farmacobiología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV), Sede Sur.

“Todo hombre puede ser, si se lo propone,

escultor de su propio cerebro…”

-Santiago Ramon y Cajal, neuroanatomista español, 1897.

Agradecimientos

Agradezco a la Dra. Carolina López Rubalcava por el apoyo brindado para la realización de este proyecto. Por siempre estar presente y por tenerme la confianza para la realización de sus proyectos en el laboratorio.

Al Profesor y Maestro José Antonio García Segoviano, por la paciencia que me tuvo durante estos años de trabajo y que por fin pudimos concluir.

Al Dr. Pablo Claudio Rojas Lara, por sus aportaciones tan asertivas y que ayudaron a mejorar este trabajo.

Al Dr. Ernesto Rangel Sánchez, por sus comentarios y por compartirme de su valioso tiempo para cuestionarme sobre este trabajo y poder tener más claridad.

Al Dr. Oswalth Manuel Basurto Bravo, por su tiempo, sus comentarios tan acertados por todo lo que siempre está dispuesto a dar, por enseñarme a ser mejor, por esas palabras de aliento para seguir adelante, pero sobre todo por la confianza que tiene en mí, usted conoce mi sentir, le gradezco infinitamente.

Mi dedicación especial a los amores de mi vida, mis hijos.

A ti mi pequeña niña, aunque ya no estas físicamente, te llevo en mi corazón y estás presente en cada momento de mi vida, fuiste y seguirás siendo ese impulso que me ayuda a seguir adelante, algún día nos volveremos a abrazar. Te amo infinitamente Aline.

A ti mi querido hijo, porque eres ese ejemplo de fortaleza a cada paso que das, porque la vida a veces te pone obstáculos, pero siempre encuentras solución y sé que serás un gran padre. Te amo con todo mi corazón Irving.

A ti mi bebé, porque me haces reflexionar en mis días malos, porque nunca me dejas caer, porque me haces ver las cosas de manera diferente, no me sueltes nunca amor de mi vida. Te amo inmensamente Andrea.

A mis hermanos que siempre me animan y apoyan: Bere, Negrita, Víctor, Rubén y Osbaldo, los quiero montones.

A los chicos del laboratorio que siempre tienen un comentario positivo que me ayuda a sentirme mejor: Héctor, Dani, Nancy, Jessi, Elena, Brenda, Meli, Luis.

A mis profesores de la licenciatura, pero en especial a la profesora María Elena Duran, su paciencia y enseñanza logró cambios grandes en mí de manera profesional, así como personal, mil gracias por todo.

A mis amigas que siempre me animan y me impulsan, Shari, Bere, Edith, Bety, Alma.

A ti amiga Bere, porque siempre estás presente en mis días malos. Gracias

A ti mi querida amiga y compañera Dra., Rebeca Reyes, eres la mejor persona que la vida me pudo poner en el camino, te estoy eternamente agradecida.

Gracias a la Universidad Autónoma de la Ciudad de México por el apoyo que me otorgo para la impresión de este trabajo.

ÍNDICE

1 INTRODUCCION 1

2 PROMOCIóN DE LA SALUD Y CAFEÍNA 4

3 PLANTEAMIENTO 7

3.1 El estudio científico del cerebro 7

3.1.1 La memoria en la filogenia 7

3.2 La base neurofisiológica de la actividad nerviosa 9

3.2.1 La Teoría Neuronal 9

3.2.2 Los Neurotransmisores 14

3.2.3 Clasificación de los neurotransmisores 15

3.2.4 Gases 17

3.2.5 Los Receptores 18

3.2.6 La Sinapsis 20

3.3 la actividad nerviosa superior 22

3.3.1 La Atención 24

3.3.2 Memoria 24

3.3.3 Lenguaje 25

3.3.4 Pensamiento 26

4 MARCO TEÓRICO 26

4.1 La memoria 26

4.1.1 Tipos de memoria 29

4.1.2 Memoria a corto plazo 29

4.1.3 Memoria a largo plazo 30

4.1.4 Áreas cerebrales involucradas en el aprendizaje y memoria 32

4.1.5 La memoria y los factores que la modifican 32

4.1.6 La neurotransmisión y la memoria 35

4.1.7 Termorregulación y los ciclos circadianos 37

4.1.8 Evidencia Farmacológica 38

4.1.9 Los nootrópicos y la memoria 39

5 La Cafeína 40

5.1 Estructura química de la cafeína 44

6 Justificación 45

7 Hipótesis y objetivos 47
7.1 Hipótesis 47
7.2 Objetivo general 47
7.2.1 Objetivos particulares 47
8 Material y Métodos 48
8.1 Animales de experimentación 48
8.2 Fármaco 49
8.3 Modelos conductuales 49
8.3.1 Toma de temperatura vía rectal 49
8.3.2 Actividad Locomotora 50
8.3.3 Reconocimiento de objetos nuevos 51
8.3.4 Laberinto de Barnes 52
8.3.5 Análisis estadístico 54
9 Resultados 54
9.1 Evaluaciones conductuales 54
9.1.1 Actividad locomotora 54
9.1.2 Reconocimiento de objeto novedoso 55
9.1.3 Toma de temperatura corporal 56
9.1.4 Laberinto de Barnes 58
10 Discusión 61
11 Conclusiones 66
12 Referencias 68

Índice de tablas

Tabla 1. Beneficios y daños causados por la cafeína de acuerdo con algunos estudios. 41

Tabla 2. Principales fuentes de cafeína**.** 43

Tabla 3. Algunos estudios con cafeína a diferentes dosis 45

Tabla 4. Resultados de la comparación de medias múltiples 58

Índice de figuras

Figura 1. Representación esquemática de una sinapsis eléctrica y una sinapsis química. Tomada de Educando para la vida (2022). 22
Figura 2. Clasificación de la memoria. Tomado de Memorización y pensamiento crítico-reflexivo en el desarrollo del aprendizaje 32
Figura 3. Niveles del proceso de memoria y la relación entre áreas cerebrales involucradas. 36
Figura 4. Estructura de la cafeína. 45
Figura 5. Ratón albino de la cepa Swiss Webster 48
Figura 6. Método de administración por vía oral de la cafeína anhidra a los ratones albinos de la cepa Swiss Webster. 49
Figura 7. Termómetro FLUKE ® modelo 51, marca thermocouple especial para laboratorio 50
Figura 8. Representación de la actividad locomotora. 51
Figura 9. Modelo conductual de Reconocimiento de objetos 52
Figura 10. Modelo conductual de memoria. Laberinto de Barnes 54
Figura 11. Efecto de la administración oral de cafeína en una curva dosis respuesta en actividad locomotora. 55
Figura 12. Efecto de la administración de solución salina y cafeína en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso (RON). 56
Figura 13. Efecto de la administración de cafeína en una curva dosis respuesta en la toma de temperatura (delta de la temperatura) partiendo de una basal. 57
Figura 14. Latencia para encontrar el cajón de escape en el laberinto de Barnes. 59
Figura 15. Número de errores en encontrar el cajón de escape en el laberinto de Barnes. 60
Figura 16.Tiempo de permanencia en el cuadrante donde se encuentra el cajón de escape en el laberinto de Barnes 61

Abreviaturas.

Ach Acetilcolina

AMA American medical Association

AMPA Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico

AMPc Monofosfato de adenosina cíclico

APHO Área preóptica del hipotálamo

APS Atención Primaria de Salud

Arg Arginina

ATP Adenosin tri-fosfato

Ca Calcio

CA Cuerno de Amón

CICUAL Comité Interno para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio

CINVESTAV Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

Cl Cloro

ECs Críogenos endógenos

EPs Pirógenos endógenos

FDA Administración de Medicamentos y Alimentos

GABA Ácido γ-aminobutírico

Gly Glycina

IR Índice de reconocimiento

K Potasio

Leu Leucina

LTP	Potenciación a largo plazo
MCP	Memoria a corto plazo
Met	Metionina
MLP	Memoria a largo plazo
Na	Sodio
NMDA	N-metil-D-aspartato
NO	Óxido nítrico
OMS	Organización Mundial de la Salud
POAH	Área preóptica del hipotálamo
RON	Reconocimiento de objeto novedoso
SARA	Sistema Activador Reticular Ascendente
SNC	Sistema Nervioso Central
SW	Swiss Webster
TDHA	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad

1 INTRODUCCION

Desde el alba de los tiempos los seres humanos se preguntan sobre el origen de las sensaciones, del movimiento o de la capacidad de recordar. Muchos pensadores, lo mismo científicos que filósofos, han tratado de resolver estas cuestiones. Así, la naturaleza de la memoria ha ocupado un sitio central en las investigaciones científicas y filosóficas a lo largo de la historia.

La idea de que el cerebro es el asiento de las capacidades memorísticas tomó solidez desde la antigüedad. Las primeras teorías acerca de la memoria se deben a Platón y a Aristóteles como parte de sus teorías del conocimiento; así, aprendizaje y memoria resultan de la asociación de dos sucesos. Alcmeón de Crotona señaló al cerebro como el origen de la sabiduría, del conocimiento y asiento de las sensaciones; aunque sus estudios tuvieron sentido místico-religioso, también tuvieron una parte científico-natural, lo que originó diversas investigaciones sobre el cerebro y la mente entre sus contemporáneos (Gómez-Fajardo, 2001).

René Descartes explica la conducta animal apelando a la teoría mecanicista; creía que el cerebro controlaba la conducta, pero también suponía capacidades especiales que residían en la mente; con estas ideas dio origen al problema mente-cuerpo, problema que aún ocupa a muchos filósofos y biólogos de nuestro tiempo. Fruto de sus disecciones tanto en humanos como en animales, planteaba que el cuerpo actuaba como lo hace una máquina y respondía mecánicamente a los estímulos provenientes del exterior: tenía por cierto, que los espíritus animales conducían estos estímulos hacia la glándula pineal y a los ventrículos encefálicos, de aquí se desplazaban a los músculos, las glándulas y al resto de los órganos periféricos (Aguilar, 2010).

En el siglo XVIII Franz Joseph Gall inicia la craneometría; tomaba medida de los cráneos de pacientes internados en hospitales psiquiátricos, en asilos, en cárceles y en escuelas. Especulaba que la forma del cerebro está vinculada con la forma del cráneo y, por tanto, la conducta de las personas depende tanto de condiciones específicas como de las dimensiones del cráneo. Asimismo, propuso que las

facultades mentales tienen ubicación precisa en el cerebro; por ello, relaciona las actividades cerebrales superiores con una parte anatómica particular y específica del cerebro (Walter-Arias, 2018).

De acuerdo con Ochoa-Flores, la estructura de la memoria se ha modificado a lo largo del tiempo; es decir, la plasticidad neuronal está presente desde el origen del ser humano y ha evolucionado de acuerdo con la estructura de su entorno natural y su aprendizaje, según plantea en su artículo *La memoria en tiempos de la complejidad*, en el que postula tres tipos de memoria: Genética, Lingüística y Cognitiva, que se vinculan directa o indirectamente entre sí.

La memoria genética tiene una estrecha relación con la memoria lingüística, puesto que el lenguaje va modificándose genéticamente merced tanto a los cambios neuronales como a las necesidades que los humanos han tenido que solventar mientras aprenden y adquieren conocimientos; por ende, estos hechos quedan registrados en la evolución del lenguaje. Asimismo, la participación de la memoria cognitiva con la memoria lingüística y con la memoria genética queda manifiesta desde el momento en que los humanos obtuvieron y practicaron la capacidad de modificar su entorno en busca de bienestar y mejoría para su salud, capacidad que se explica por el incremento de conocimiento y la aplicación de este (Ochoa, 2018).

Hermann Ebbinghaus fue el primero en llevar la teoría de la memoria a estudios en humanos. Empleó para ello repeticiones verbales sin sentido como medida de la memoria; fue así como aplicó el método experimental sobre un proceso psicológico superior. William James diferencia entre memorias, la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo. Carl Wernicke en su teoría trastornos de la memoria habla del síndrome amnésico, en el cual también vincula problemas de ataxia y oftalmoplejía, llamado Síndrome de Wernicke-Korsakoff. Richard Semon menciona tres aspectos que componen la memoria, *la engrafía*, donde se efectúa el proceso de la codificación; *el engrama*, donde se notan los cambios que hay en el sistema nervioso; y, por último, *la ecforia,* donde se recupera la información. Mas adelante Pavlov con su teoría de condicionamiento clásico, muestra que hay un estímulo y una respuesta; y en el condicionamiento operante, un estímulo suscita una conducta

determinada. La primera aportación científica de la memoria fue realizada por Karl Lashley, quien llevó a cabo experimentos utilizando ratas con daño cerebral; observó deterioro en el desempeño en la prueba de laberintos. A partir de esto, surgieron diferentes hipótesis que permitieron observar la relación que había entre el daño en el lóbulo temporal y la memoria, llegando así al caso de H.M. (Carrillo - Mora, 2009).

Entre los estudios más representativos, y precisamente famosos, sobre la naturaleza de la memoria son los de Eric Kandel. Él estudió el sistema nervioso de las babosas marinas, un género de molusco gasterópodo opistobranquio llamado Aplysia. Gracias a que la estructura de su sistema nervioso es más sencilla que la del ser humano logró identificar y localizar las neuronas de forma individual. Las aplysias fueron de gran utilidad para poder llevar a cabo pruebas de aprendizaje, y aunque solo tienen 20,000 células neuronales, estas están estructuradas formando ganglios, cada ganglio tiene aproximadamente 2000 células, lo que ha facilitado trabajar con ellas en un sistema reduccionista para la memoria.

El aprendizaje es esencial para sobrevivir. Saber qué puede facilitarlo o propiciarlo incrementará el dominio que la especie humana tiene sobre su salud de manera particular, y su vida en general. Este conocimiento podrá evitar que aparezcan y se desarrollen trastornos de memoria, o bien, encontrar tratamientos que conduzcan a su curación. La búsqueda de alternativas terapéuticas, particularmente las farmacológicas, ha ocupado la imaginación y el pensamiento de muchos científicos. La aparición de los nootrópicos, fármacos potenciadores de la actividad cerebral, particularmente de la memoria y del aprendizaje, ha suscitado muchas expectativas entre neurólogos, psiquiatras, geriatras, y el común de la gente. Estas sustancias psicoactivas prometen incrementar las capacidades mentales de los seres humanos. Hay incluso quienes creen que con ellas está próxima la aparición de un superhombre. Entre estas sustancias se hallan la nicotina, la cocaína, la anfetamina y la cafeína entre muchas otras más.

La cafeína es una de las sustancias más distribuidas y consumidas en el mundo. Está presente en diversos productos, y forma parte de muchas bebidas populares.

Algunos experimentos han probado que esta sustancia psicoactiva mejora la consolidación de la memoria, el estado de ánimo y el estado de alerta; empero, su uso crónico acarrea consecuencias desagradables tales como ansiedad, cefalea, confusión, insomnio y alucinaciones entre otras más.

Su uso indiscriminado y numeroso entre las sociedades, resultado de su amplia distribución en la naturaleza, hace necesario determinar y conocer con precisión sus variados efectos psicotrópicos a corto y a largo plazo. De allí que sea necesario emplear animales de laboratorio para probar sus acciones farmacológicas sobre el Sistema Nervioso Central, y así determinar, por extrapolación, sus efectos benéficos o dañinos sobre las personas. Lo que podría repercutir en los hábitos dietéticos de las sociedades.

Si se considera que la Promoción de la Salud procura la creación de hábitos y ambientes saludables, creación de estilos de vida que permitan el desarrollo pleno de los individuos, y el desarrollo de las aptitudes personales, entre otras más, entonces ampliar el conocimiento de las acciones farmacológicas que ocasionan los principios activos presentes en la dieta, y emplearlos para disminuir y limitar el daño que ocasionan las diversas patologías, evitar la aparición de éstas o curarlas, y eventualmente erradicarlas, es objetivo primordial, cuyas consecuencias repercutirán en el modo y estilo de vida de las sociedades humanas.

El estudio sistemático de los nootrópicos en general, y de la cafeína en particular, arrojará luz sobre las causas y posibles tratamientos de las enfermedades neurodegenerativas, las cuales se acompañan de trastornos en la memoria y en el aprendizaje. Este estudio tiene como finalidad ahondar y arrojar más luz sobre los efectos de la cafeína en los mecanismos de la memoria.

2 PROMOCIóN DE LA SALUD Y CAFEÍNA

De acuerdo con la revista muy interesante, el consumo de café es muy elevado en algunos países europeos, específicamente en Finlandia se consume hasta los 12 Kg por persona. Su distribución mundial en forma de bebidas energéticas aporta hasta 210 mg de cafeína por envase. A pesar de su venta libre y su uso amplio y

extendido en el mundo aún se desconocen muchos de sus efectos a corto y a largo plazo (Sanz, 2012).

Muchos estudios muestran los beneficios de tomar cafeína: prevenir el Parkinson, sensación de bienestar, mejoría en las tareas cognitivas, tratamiento para la enfermedad del Alzheimer, efectos anticancerígenos; empero, también se describen efectos adversos a dosis altas en el sistema nervioso central como son; alucinaciones, delirio, insomnio, irritabilidad, mareos y psicosis (Tavares, 2011).

Así, dosis pequeñas incrementan las capacidades memorísticas, en cambio las dosis altas la dañan. Ante estos resultados contradictorios resulta necesario conducir experimentos en animales de laboratorio para recabar más datos que ayuden a esclarecer este problema, pues la salud humana depende de esto.

Las capacidades cognitivas resultan imprescindibles para la sobrevivencia; el que alguna o algunas sustancias químicas las modifiquen debe poner en alerta a los sistemas de salud. La cafeína particularmente ha repercutido en los hábitos dietéticos de las personas, y por ende éstas se han expuesto a esta sustancia durante décadas.

De acuerdo con la literatura, el siglo XX llegó con grandes cambios en cuestión al estilo de vida del ser humano. Cantú-Martínez plantea que dichos cambios se deben a que, en su momento el modelo biomédico no funcionó adecuadamente, debido a que iba en aumento el consumo de sustancias adictivas, así como también el aumento de enfermedades crónicas, las cuales iban afectando la calidad de vida. Por todo lo antes mencionado, se plantea un paradigma llamado Promoción de la Salud, dicho paradigma se propone como una connotación holística, la cual va a enfocar desde las necesidades básicas del ser humano, hasta su equidad social en materia de salud (Cantú-Martínez, 2012).

La Conferencia Internacional en Alma Ata (Kazajstán), en la antigua URSS 1978, plantea como objetivo único, Salud para todos en el Año 2000. Tomando como tema primordial las necesidades básicas de la población, por lo que se hace un planteamiento llamado Atención Primaria de Salud (APS), dicho planteamiento está

enfocado en promover la distribución de los recursos de una manera más justa. Es importante mencionar que también en esta conferencia se amplía la definición de Salud por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), quedando como; *La Salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social.* En esta misma conferencia dentro de la APS se incluyen 8 elementos importantes, los cuales se mencionan a continuación: Educación para la salud, control de las enfermedades endémicas locales, programa expandido de inmunizaciones, atención materno infantil que incluye servicios de planificación familiar, disponibilidad de medicamentos básicos, promoción de la nutrición, tratamiento de enfermedades comunes y saneamiento ambiental (Alcides, 2005).

La Conferencia Internacional de Ottawa que se realizó en el año 1986, llamada *Carta de Ottawa para la promoción de la Salud*. En esta conferencia se retoma la definición de Salud establecida por la OMS como principal punto. El análisis de dicha definición permite la creación de conceptos que servirán a las comunidades y pueblos como herramientas necesarias para mejorar su salud y poder tener un mayor control sobre la misma. Los conceptos antes mencionados son los siguientes:

La elaboración de una política pública sana

La creación de ambientes favorables

El reforzamiento de la acción comunitaria

El desarrollo de las aptitudes personales

La reorientación de los servicios sanitarios (OMS, 1986)

Dado que la ingesta de cafeína cada vez es más elevada y se encuentra en productos de libre acceso para su consumo, es importante hacer mención sobre alguno de los conceptos señalados anteriormente, por ejemplo; *El desarrollo de las aptitudes personales,* se establece la importancia de crear un control sobre la población en cuanto a su bienestar físico y mental, mientras más y mejor información reciba el individuo más control tendrá de su salud.

3 PLANTEAMIENTO

3.1 EL ESTUDIO CIENTÍFICO DEL CEREBRO

3.1.1 La memoria en la filogenia

En la escala filogenética existen animales que carecen de sistema nervioso, aunque este hecho no les impide responder a estímulos. Ya en la amiba es posible observar un comportamiento en respuesta a un estímulo, sea este físico o químico. Las esponjas, que también carecen de sistema nervioso, tardan varios minutos en manifestar su interacción con el ambiente. En tanto, los celenterados ya poseen un sistema nervioso organizado: sus cilios cambian de posición al entrar en contacto con los estímulos químicos diversos, por ejemplo, los que provienen de los alimentos; existe pues, un vínculo entre un receptor sensorial y sus órganos de movimiento; quizás esta respuesta sea olfativa (Pérez, 2017).

Los equinodermos disponen de órganos sensoriales propiamente dichos, donde destaca el sentido del gusto. Los platelmintos ya poseen un sistema nervioso central, poseen órganos especializados en el tacto, y se les puede condicionar a estímulos diversos. Los moluscos poseen cefalización muy marcada, y tienen la capacidad de desarrollar respuestas muy complejas. Los insectos, por su parte, muestran conductas adquiridas y pueden condicionarse a los colores; las hormigas, por ejemplo, pueden resolver laberintos.

La cefalización es un proceso importante dentro de la filogenia, pues permitió que ciertos organismos invertebrados, al tener ganglios aumentados en la zona rostral, pudieran tener más contacto con el medio ambiente, captando así más y diversos estímulos, y al mismo tiempo generar más neuronas con las que adaptarse mejor a su ecosistema. Las planarias, por ejemplo, son organismos capaces de autorregenerarse ya que tienen un par de ganglios sensoriales que conforman su sistema nervioso, el cual se encarga de procesar la información bilateralmente. A final de los años 50´s, James V. McConnel biólogo y psicólogo, sometió a planarias a pruebas de aprendizaje; posteriormente las seccionaba, y al regenerarse como usualmente hacen estos gusanos, observó que los especímenes regenerados

conservaban el recuerdo de las tareas aprendidas por el animal original (Gafaell-Borras, 2015).

Las neuronas de algunos invertebrados cuentan con axones gigantes amielínicos que transmiten la información nerviosa a gran velocidad, muy importantes sobre todo en los reflejos de huida; estos axones son la parte primordial en la sinapsis eléctrica. Por otro lado, los vertebrados, a diferencia de los invertebrados, poseen un esqueleto interno que les permite incrementar su tamaño corporal, por lo que su desarrollo encefálico es mayor (Pérez, 2017).

Entre los vertebrados, el cerebro humano es el más grande relativamente si se compara la relación entre su tamaño corporal y el de su masa encefálica. Así, el cerebro representa entre del 2 al 5 % de su peso corporal total (Rosales, 2016).

Su desarrollo evolutivo comenzó como una retícula, tal como ocurre en las hidras, hasta animales con ganglios nerviosos, y la conformación de un sistema nervioso verdadero como el que poseen los anélidos y los insectos. Tanto en los cordados como en los vertebrados existe un tubo nervioso hueco en posición dorsal; del cual se desarrollará el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico (Pérez, 2017).

Hace 6 millones de años, monos antropomorfos africanos originaron una línea evolutiva de monos bípedos, como los australopitecos. Posteriormente, un grupo del género *Homo* dejó como sus descendientes a los *Homo sapiens*; entre sus características principales muestran un cerebro de mayor tamaño, así como capacidades cognitivas también mayores a las de sus predecesores. Sus capacidades memorísticas y de aprendizaje han mejorado a lo largo de la evolución: conforme el organismo se hace más, complejo más complejas son también sus respuestas; en estas herramientas biológicas descansa su capacidad y habilidad para sobrevivir. Cabe destacar que, no solo el tamaño del cerebro ayudo a las capacidades cognitivas, sino que también la reorganización en los circuitos y tejidos cerebrales (Rosales, 2016).

Importa mencionar que la Plasticidad Neuronal, como parte de un proceso fundamental en la evolución del cerebro, ha propiciado la adaptación del ser humano a su entorno natural, y a las condiciones extremas que ha enfrentado durante su desarrollo. Esta evolución cerebral obedece también a la interconexión entre las neuronas, interconexión que contribuye en la creación y la persistencia de los recuerdos, y a producir continuamente nuevas memorias y nuevos aprendizajes. Este proceso de modificación estructural del cerebro humano se establece desde el desarrollo embrionario. Esta conexión entre las células nerviosas, además de modificar la estructura, también proporciona energía constante al cerebro, permitiendo por años la supervivencia de generaciones, desde los organismos unicelulares hasta la complejidad estructural del cerebro humano (Ochoa, 2018).

3.2 LA BASE NEUROFISIOLÓGICA DE LA ACTIVIDAD NERVIOSA

3.2.1 La Teoría Neuronal

Existe evidencia paleontológica de 10,000 años de antigüedad de trepanaciones desde el paleolítico (el actual Japón). Otras trepanaciones fueron encontradas hace 3000 años a.C., durante el Mesolítico (en la actual Alemania, Checoslovaquia, Hungría, Ucrania y la península Ibérica); esto queda de manifiesto por ejemplares encontrados con huesos neoformados alrededor de la trepanación, lo cual sugiere fuertemente que los sujetos de esta práctica sobrevivieron al procedimiento. Aunque no se sabe el objetivo de dichas trepanaciones, es importante mencionar que se podía observar el cerebro o las meninges (Martínez-Decuadro, 2008).

También en los tratados Hipocráticos se menciona la trepanación. Para Hipócrates era el cerebro el que recogía las sensaciones y también el lugar de la inteligencia. Aunque están documentadas las trepanaciones desde tiempos remotos, importa señalar su base religiosa; sin embargo, al observar la constitución anatómica del cerebro humano, muy probablemente se llegó a la conclusión que esta técnica podría sanar enfermedades intracraneales, migrañas, trastornos mentales o bien ataques epilépticos (Irving, 2013). Estas trepanaciones indican el gran interés de los antiguos por dilucidar el funcionamiento del sistema nervioso.

Galeno estudió el cerebro humano y también el de otros seres vivos, como el de la oveja. Así pudo conocer la estructura anatómica del cerebro y también sus diferentes regiones; en su libro *Sobre el cerebro* explica cuáles son sus componentes, y habla de meninges, de glándula pineal, de ventrículos y de hemisferios. A su vez, René Descartes introdujo la teoría mecanicista en el estudio del cerebro, donde precisa que el ser humano reacciona y se comporta de acuerdo con su entorno, obteniendo conocimiento y aprendizaje de tal interacción. Otra aportación valiosa fue la de Luigi Galvani, médico y profesor de anatomía en la universidad de Bolonia en 1786. Encontró que el tejido nervioso es a la par conductor y generador de corrientes eléctricas; merced a sus experimentos conducidos en ranas abrió una puerta a la neurofisiología (Prieto, 2015).

En 1850 Hermann Ludwing Ferdinand von Helmholtz midió la velocidad a la que se propaga el impulso nervioso ante la incredulidad de muchos, entre ellos Johannes Müller, famoso anatomista y fisiólogo. Helmholtz pudo demostrarlo gracias a las condiciones experimentales y al equipo de precisión que usó: un cilindro rotatorio con el que medío pequeños intervalos de tiempo que van de las 40 a las 70 milésimas de segundo. Las investigaciones de Helmholtz abarcan aspectos térmicos en las funciones del oído y del ojo; de sus resultados infiere la posibilidad de cuantificar los fenómenos fisicoquímicos. Crea además el oftalmoscopio, un dispositivo que sería el parteaguas para investigaciones futuras, y de manera importante para desarrollo de la oftalmología (Güemez-Sandoval, 2008).

En 1811 Charles Bell, demostró experimentalmente en un animal vivo, la función de las dos raíces de la médula espinal; observó también que el estímulo a las raíces ventrales provoca calambres. Más adelante, Francois Magendie hace una precisión de los experimentos realizados por Bell, y distingue entre nervios motores y sensoriales, por ello se dice que ambos descubrieron las fibras nerviosas aferentes y las eferentes (Fresquet, 2006).

Paul Broca descubre en el año de 1861 una zona específica localizada en el lóbulo frontal izquierdo de la corteza cerebral, y comprueba que personas con dificultad para hablar padecían de una lesión en esta área conocida ahora como "el área de

Broca". Así, se sugirió desde entonces que cada región de la corteza cerebral alberga una función determinada (García-Molina, 2012).

Ahora bien, la conducta o acciones de los seres vivos en respuesta a los estímulos condujo a Darwin a pensar que ésta podía heredarse de antepasados con órganos y mecanismos de respuesta similares. Darwin propone una teoría llamada pangénesis, y en ella explica que existen pequeñas partículas llamadas "gémulas", las cuales pasan de una célula a otra; las gémulas tendrían una trayectoria determinada en el organismo, iniciando en la célula, pasando por tejidos y órganos, hasta llegar al aparato reproductor, lo que permitirá que se hereden a su descendencia (González, 2011).

Wilhelm Von Waldeyer dio el nombre a las células nerviosas o neuronas, en el año de 1891; estas células se especializan en captar, reconocer y responder a estímulos. De acuerdo con su visión, la teoría de las neuronas sugería que a partir de células individuales se formaba el tejido nervioso, estas células son las unidades genéticas, anatómicas, funcionales y tróficas. Estos estudios tuvieron gran éxito, y a partir de ellos surgieron nuevos enfoques sobre la teoría neuronal (Scheuerlein, 2017).

Theodor Schwann junto con Jakob Schleiden fueron los primeros científicos en proponer la Teoría Celular, para ambos investigadores el núcleo era la estructura más importante dentro de la división celular, ellos afirmaron que las células se dividían a partir de un citoblastema, actualmente se sabe que se dividen a partir de una célula preexistente, lo que confirma las aportaciones realizadas por ellos. Por ello es importante mencionar que Schwann y Schleiden postularon a la célula como elemento constitutivo y fundamental de todo cuerpo viviente. De esta manera se estableció a la célula como unidad morfológica y funcional de los seres vivos; así pues, es la entidad mínima dotada de vida que mantiene la continuidad de parentesco entre los seres vivientes (Carrillo, 2011).

En 1854 el médico alemán Joseph Von Gerlach, descubrió que las dendritas se unían formando una red, al teñir tejido nervioso con carmín y cloruro de oro. De aquí

que postulara su teoría reticular del sistema nervioso. El desarrollo del microscopio y de las técnicas de tinción permitió un estudio más minucioso y preciso del Sistema Nervioso. Camilo Golgi fue el primero en llevar a cabo impregnaciones argénticas, para ello utilizó bicromato de potasio y nitrato de plata; esto permitió conocer la estructura completa de las neuronas; técnicas que siguen en uso actualmente. Camilo Golgi pudo ver las terminaciones nerviosas y su relación en el tejido nervioso al aplicar su técnica de bicromato, nitrato de plata y ácido ósmico; y mostró su acuerdo con la teoría reticular de Gerlach (Torres, 2006).

Dos décadas después, Santiago Ramón y Cajal introdujo la doble impregnación argéntica, hizo cortes histológicos más grandes y utilizó embriones para realizar sus trabajos (Torres-Fernández, 2006). Entre sus estudios se encuentra *La Teoría de la Ley de la Polarización Dinámica de las Células Nerviosas*, en ella explica la manera en que los circuitos neuronales se comunican mediante impulsos nerviosos, a lo que da por nombre el de sinapsis. Formuló la teoría neuronal, y estableció que las células nerviosas están constituidas por un aparato receptor formado por las dendritas, un aparato emisor formado por el axón y un aparato de distribución al que denominó arborización axónica terminal (Lee, 2015).

Después de aportaciones tan importantes como estas, Santiago Ramón y Cajal utilizó y mejoró la técnica de Camilo Golgi, y logró descubrir la constitución y el funcionamiento de las células del sistema nervioso. Los aportes de Ramón y Cajal fueron de suma importancia para la neurociencia, pues sus estudios a lo largo de 47 años mostraron la estructura de las neuronas, clasificó las sinapsis y las diferentes formas de las terminaciones axónicas, y también determinó seis características que definen el concepto de neurona de manera individual:

- Unidad genética.
- Unidad anatómica.
- Unidad funcional.
- Unidad trófica.

- Unidad de reacción.
- Unidad patológica.
- Polarización dinámica.

Estas características hacen de la neurona la base fundamental de la estructura histológica y funcional del cerebro humano (Lopera, 2011).

Los trabajos de G. Harrison confirmaron la teoría neuronal, quien hizo estudios en médula espinal de anfibios, abriendo así una puerta para el estudio de las células madre. Pudo cultivar células nerviosas de tubo neural de un embrión de rana y agregó líquido linfático de la misma rana; pudo así observar la reproducción de nuevas fibras nerviosas (Hinostroza, 2015).

Posteriormente, Charles Scott Sherrington, neurofisiólogo inglés, replicó los estudios de Cajal, llegando al punto clave de las neuronas: la sinapsis. Identificó el mecanismo que llevaban a cabo las células motoras y sensoriales. En sus trabajos realizados con monos descerebrados, pudo desconectar el sistema nervioso y estudiar su inervación, llegando a la conclusión de que, al estimular una extremidad, podía generar un movimiento en la extremidad opuesta. También observó que los impulsos nerviosos eran tanto excitatorios como inhibitorios (Blanco, 2013).

Se llegó al punto de reconocer que son tres los principios que fundamentan las funciones cerebrales: La doctrina de la neurona, la hipótesis iónica y la teoría química de la transmisión sináptica.

a) La doctrina de la neurona: sostiene que la célula nerviosa o neurona es la unidad estructural del cerebro y su elemento unitario de señalización.

b) La hipótesis iónica: incumbe a la transmisión de información en el interior de la célula nerviosa. Describe los mecanismos utilizados por la célula para generar señales eléctricas –denominadas potenciales de acción- que pueden propagarse en su interior a una distancia considerable.

c) La teoría química de la transmisión sináptica: concierne a la transmisión de información entre las células nerviosas.

En estos principios explican el movimiento voluntario, la memoria, el aprendizaje y la percepción (Kandel, 2007).

3.2.2 Los Neurotransmisores

Los científicos como Galvani, Müller y Helmholtz entre otros, creyeron que las señales neuronales eran eléctricas únicamente pues ignoraron el espacio que separa una neurona de la otra; es decir, la hendidura sináptica. Este hecho favorecía la idea de un intercambio de sustancias químicas entre las neuronas. John Langley demostró que la nicotina, entre otras sustancias, estimulaba puntos específicos de las dendritas. Concluyó que existe una sinapsis, un sitio que conecta una neurona con otra mediante sustancias específicas en cada zona, y que ésta posibilitaba así cambios fisiológicos en las neuronas receptoras o efectoras por la influencia de las sustancias liberadas por la primera neurona (Fresquet, 2006).

Fue Otto Loewi quien confirmó la idea de la neurotransmisión. Perfundió dos corazones de rana con una solución de Ringer, y estimuló eléctricamente el nervio vago de uno de los corazones; los latidos de este corazón disminuyeron en frecuencia e intensidad, mientras que el otro corazón permanecía sin cambio. Sin embargo, cuando perfundió el segundo corazón con la solución del primero, obtuvo el mismo efecto que en el primero, es decir, sus latidos disminuyeron. Así, Otto comprobó que las fibras nerviosas del primer corazón habían liberado ciertas sustancias químicas, y éstas a su vez, habían producido efecto sobre el segundo corazón similar al que ocasionaron sobre el primero (Fresquet, 2009).

A la sustancia liberada por la estimulación del nervio Vago Otto Loewi la llamó vagusstoff, que en alemán significa sustancia del Vago. Confirmó pues, que ciertas sustancias liberadas por las neuronas tienen su blanco específico en otras neuronas, y modifican las funciones de éstas; es una forma de interconexión entre las células. La transmisión sináptica era un hecho sólido; la sustancia liberada por la neurona es el neurotransmisor. Así, el primer neurotransmisor identificado fue el

vagusstoff; posteriormente Sir Henry H Dale confirmó que se trataba de la Acetilcolina (Soto, 2005).

Existe un número muy grande de moléculas que actúan como señales neuroquímicas; sin embargo, para que dichas moléculas se consideren neurotransmisores deben cumplir estos criterios:

- Tener un mecanismo para su síntesis en las neuronas presinápticas.
- Tener una localización presináptica.
- Tener un mecanismo de liberación.
- Tener una actividad sináptica replicable a través de la aplicación de la molécula.
- Tener un receptor con determinación de la señal.

Los neurotransmisores son capaces de estimular o de inhibir a otros neurotransmisores, puede liberarse hacia una neurona, glándula o musculo, sin embargo, al liberarse por medio de la sangre actúa sobre varias células, también puede activar otras sustancias del interior de una célula (Valdés, 2014).

3.2.3 Clasificación de los neurotransmisores

Los neurotransmisores se clasifican según su naturaleza química o su función. El más común de ellos es la acetilcolina; se halla normalmente en la médula espinal, en el núcleo de los nervios craneales motores, en los ganglios basales, en las proyecciones ascendentes al hipocampo, así como en la corteza cerebral. La acetilcolina tiene dos grupos neuronales importantes; el complejo nuclear de la base del encéfalo anterior y los núcleos colinérgicos del tegmento del tronco encefálico (Valdés, 2014).

3.2.3.1 Los Neuropéptidos

Los neuropéptidos son sustancias que actúan como neuromoduladores y neurohormonas. Son moléculas relativamente grandes y regulan la

termorregulación, la analgesia, el sistema inmune, la función gastrointestinal, la inflamación, el sistema neuroendocrino, la liberación de neurotransmisores, la sexualidad, la respiración, la visión, mecanismos neuroprotectores, y la memoria y el aprendizaje. Neuropéptidos son los opiáceos, y tienen tres tipos de precursores:

- Los derivados de la proopiomelanocortina como la α-endorfina, la γ-endorfina, la β-endorfina (1-31), la β-endorfina (1-27) y el péptido no opiáceo, la hormona adrenocorticotropina (ACTH).
- Los derivados de la proencefalina como la metionina-encefalina-Arg^6-Ohe^7, la metionina-encefalina-Arg^6-Gly^7-Leu^8 (Met-8) y la leucina-encefalina.
- Los derivados de la prodinorfina como la dinorfina A (1-8), la dinorfina B (rimorfina), la α-neoendorfina y la β-neoendorfina (Duque-Diaz, 2015).

La β-endorfina activa células del hipotálamo, la amígdala, el tálamo y el locus ceruleus. Mientras que la metionina-encefalina-Arg^6-Gly^7-Leu^8 (Met-8) y la leucina-encefalina están presentes en el tálamo, el caudado, y la sustancia gris. Otro neuropéptido es la sustancia P, esta se localiza en sustancia negra, los ganglios basales, el bulbo e hipotálamo (Duque, 2016).

3.2.3.2 Los Aminoácidos

Dentro de los aminoácidos los más abundantes son el ácido glutámico y el GABA (ácido γ-aminobutírico), también se encuentran; la glicina, la taurina, el ácido aspártico y el ácido Glutámico (Luján, 2004).

3.2.3.3 Las Purinas

Son la adenosina y el ATP. Derivan de las bases purínicas y pirimidínicas. El ATP ejerce acciones postsinápticas en el asta dorsal y en un subgrupo de neuronas en el hipocampo; regula el flujo sanguíneo, y también facilita la actividad dopaminérgica. La adenosina se libera de depósitos no vesiculares del citoplasma, mientras que el ATP se almacenan en pequeñas vesículas y se libera de manera dependiente de Ca^{2+} (Purves *et al.,* 2001).

3.2.3.4 Aminas biogénicas

Aminas son adrenalina y la noradrenalina, la serotonina, histamina y dopamina. De amplia distribución cerebral. La serotonina se localiza en el hipotálamo y en los núcleos del rafé magno, participa en la regulación del sueño y la vigilia. La dopamina se encuentra en el cuerpo estriado y regula los movimientos corporales. La noradrenalina abunda en locus ceruleus, modula el sueño y la vigilia. La histamina abunda en el hipotálamo. La adrenalina se encuentra en niveles más bajos dentro del encéfalo y solo se han localizado dos grupos en la parte rostral del bulbo (Purves *et al.*, 2001).

3.2.4 Gases

Dentro de los gases se encuentra el óxido nítrico (NO), el cual no se considera dentro de los neurotransmisores clásicos del sistema nervioso central. Lo sintetiza el óxido nítrico sintetasa a partir de la L-arginina. Desempeña el papel de neurotransmisor y de segundo mensajero. Se sabe que contribuye a la irrigación sanguínea y al nivel de actividad cerebral, y también dirige el crecimiento de las terminaciones nerviosas (Purves *et al*., 2001).

Importa mencionar que los neurotransmisores también se clasifican en inhibitorios y excitatorios.

3.2.4.1 Inhibitorios

El principal neurotransmisor inhibitorio es GABA (ácido g-aminobutirico); deriva del ácido glutámico; se encuentra en el encéfalo y en los ganglios basales. Otro es la glicina y es secretada en las sinapsis de la médula espinal; sin embargo, al tener receptores NMDA su efecto se vuelve excitador en el encéfalo. GABA participa en procesos cognitivos y motores, por lo que su alteración puede repercutir en trastornos neurológicos y psiquiátricos como la esquizofrenia, la epilepsia, el alcoholismo, trastornos de sueño y la enfermedad de Parkinson (Purves *et al*., 2001).

3.2.4.2 Excitatorios

Los neurotransmisores excitatorios del SNC se encuentran en la corteza cerebral, el cerebelo y medula espinal; son el aminoácido glutamato y el aspartato. El glutamato interviene en los procesos fisiológicos de la memoria y el aprendizaje, en procesos patológicos como la hipoxia, le epilepsia y en lesiones cerebrales isquémicas, también participa en la proliferación de las células nerviosas (Purves *et al.*, 2001).

3.2.4.3 Neurotransmisores de molécula pequeña

Son los aminoácidos, las catecolaminas, la indolamina y la imidazolamina.

3.2.5 Los Receptores

Los receptores son proteínas especializadas en reconocer y unirse específicamente con otras moléculas, sean éstas neurotransmisores u hormonas, y que reciben el nombre genérico de ligandos. Se localizan en la membrana celular, en el núcleo o en el citosol. El neurotransmisor se une a su receptor como resultado de la afinidad entre ambas moléculas, afinidad que resulta tanto de su tamaño, forma y complementariedad de sus cargas eléctricas. Así, median la interacción fina y delicada entre las células del organismo. Su activación por un ligando particular y específico desencadena una serie de reacciones bioquímicas en la célula que modifican una, o algunas de las funciones celulares, tales como la apertura o el cierre de los canales iónicos de la membrana plasmática. Importa destacar que ligandos provenientes del exterior pueden activarlos, y no solamente aquéllos que tienen su origen en el organismo, o ligandos endógenos; es así como ciertos ligandos exógenos pueden influir sobre funciones específicas del organismo. Este conocimiento está revolucionando los tratamientos farmacológicos. Se clasifican en ionotrópicos y metabotrópicos (Purves *et al.*, 2001).

3.2.5.1 Receptores ionotrópicos

Son proteínas que atraviesan la membrana celular y desempeñan la función de canal iónico específico. Se les reconocen dos dominios: uno extracelular con un sitio donde se une el neurotransmisor, y otro, que forma el canal. Una vez activado, se

provoca un flujo de iones, como Na^+, Cl^-, Ca^+ o K^+, a través de la membrana plasmática. Existe un receptor y un ligando específico para cada ion. Cuando el ion Na^+ entra a la célula, ésta se despolariza; se dice entonces que su potencial postsináptico es excitatorio. Si los canales de Cl^- se abren, y este ion entra a la célula, ésta se hiperpolariza; se dice entonces que su potencial postsináptico es inhibitorio. Cuando son los canales de K los que se abren, y este ion sale de la célula, ésta se hiperpolariza y su potencial postsináptico es, en este caso, inhibitorio. Cualesquiera de estas acciones generan un cambio en la conducta de la célula, es decir, una respuesta. Los receptores más comunes dentro de los receptores ionotrópicos son los que reconocen y unen acetilcolina, serotonina, glutamato, glicina y GABA (Moreno, 2005).

3.2.5.2 Receptores metabotrópicos

Tienen dos dominios: uno intracelular y otro extracelular; el extracelular se une al neurotransmisor, el intracelular está unido a las proteínas G; y por esto último, se les conoce también como receptores acoplados a proteína G. Ahora bien, cuando el neurotransmisor se une al dominio extracelular del receptor, la proteína G se activa, y ésta, a su vez, activa una enzima, la cual provoca la formación de segundos mensajeros tales como el AMP cíclico, el Calcio o los fosfolípidos. Estos segundos mensajeros se encargan de sintetizar o activar otras proteínas en el citoplasma, y entonces se modifica una o varias funciones de la célula; cabe destacar que los segundos mensajeros participan en la apertura o en el cierre de los canales iónicos.

Ejemplos de receptores metabotrópicos son los muscarínicos, que pueden ser tanto inhibitorios como excitatorios; se localizan en el corazón, los intestinos y las glándulas salivales. Otros neurotransmisores que tienen este tipo de receptores son la dopamina, noradrenalina, serotonina, GABA y glutamato (Moreno, 2005).

El aumento, la ausencia, o la disminución en el número de receptores en el sistema nervioso central puede ocasionar algún trastorno o enfermedad, como la miastenia grave. Ésta es una enfermedad autoinmune, donde anticuerpos bloquean los receptores postsinápticos, por lo que la sinapsis no se lleva a cabo completamente, lo que ocasiona debilidad y fatiga de los músculos voluntarios (Arancibia, 2014).

Todas estas sustancias conforman una red complejísima de interrelaciones cuya integración resulta en la comunicación de nuestro mundo interior con el exterior; de manera tal que estas son el origen de nuestros sentimientos, pensamientos y de la memoria.

3.2.6 La Sinapsis

La comunicación es fundamental para la vida. Tanto en los hongos como en las bacterias se ha verificado un intercambio de nutrientes y de material genético; y la quimiotaxis es un fenómeno ampliamente extendido entre los protozoarios. Igualmente, las células de un organismo pluricelular se comunican entre sí. Lo hacen mediante contacto físico, o bien recurren a la liberación de moléculas; esta es la forma en que las células separadas entre sí entren en contacto. Así, pues, han desarrollado la autocrinia, la paracrinia, la endocrinia y la neurotransmisión.

Las neuronas se especializan en la comunicación. Emiten y reciben gran cantidad de mensajes, los asimilan, procesan y responden a ellos; en esta capacidad reside la función coordinadora e integradora del sistema nervioso, que va desde la conducción del impuso nervioso hasta la regulación de las funciones vegetativas; se hace posible así la emergencia de funciones superiores como la memoria y el aprendizaje.

La sinapsis es un tipo de unión celular altamente especializada. Mediante ésta, la neurona presináptica emite un mensaje que influye la actividad vital de la neurona postsináptica o receptora. Funcionalmente hay dos tipos: eléctrica una y química la otra. En la eléctrica, las membranas plasmáticas de ambas neuronas se mantienen en contigüidad por uniones gap o comunicantes: en su centro existe un canal que posibilita el flujo de iones entre ambas. En invertebrados y vertebrados están presentes. En los mamíferos las hay en hígado, músculo y retina. La transmisión es muy rápida, las señales intercambiadas son sencillas tales como acoplar y sincronizar varias neuronas a la vez, pero no permite cambios adaptativos a largo plazo (Purves *et al*., 2001).

En la sinapsis química no hay continuidad entre las células, ya que existe un espacio llamado hendidura sináptica entre ellas. La sinapsis es la unión anatómica, fisiológica y química entre dos neuronas. La comunicación se establece a través del intercambio de sustancias químicas, esto es, los neurotransmisores. En una vesícula sinápticas queda almacenado y sintetizado el neurotransmisor, una vez que se lleva a cabo un potencial de acción excitando la terminación presináptica, se genera una despolarización de la terminación sináptica y se produce la apertura de canales de Ca^{2+} que son regulados por voltaje, de aquí que se genera un influjo de Ca^{2+} que ayuda a que las vesículas se fusionen con la membrana presináptica, una vez que se lleva a cabo dicha fusión, el neurotransmisor es liberado en la hendidura sináptica por exocitosis.

A las terminaciones nerviosas se les ha dado el nombre de transductores biológicos, puesto que convierten la energía eléctrica en química, es decir, sintetizan neurotransmisores. Una vez liberados a la hendidura sináptica estos transmisores pueden seguir varios caminos: a) se acoplarán a los diversos receptores que se encuentran en la membrana postsináptica, b) serán metabolizados por otros agentes dentro de la hendidura sináptica, c) tendrán una recaptación de la neurona presináptica. Estos procesos químicos están regulados por procesos fisiológicos y pueden cambiar a largo plazo, pues se modifican en respuesta a estímulos diversos, sean internos o externos al organismo. Estos cambios son morfológicos, como cuando afectan el número de neuronas o de sus procesos somáticos, y la localización de las sinapsis mismas; se posibilitan así, como se mencionó líneas arriba, funciones tales como la memoria y el aprendizaje. Y también ocurren cambios neuroquímicos, que afectan tanto la cantidad de neurotransmisores como la de sus receptores (Merino-Pérez, 2011).

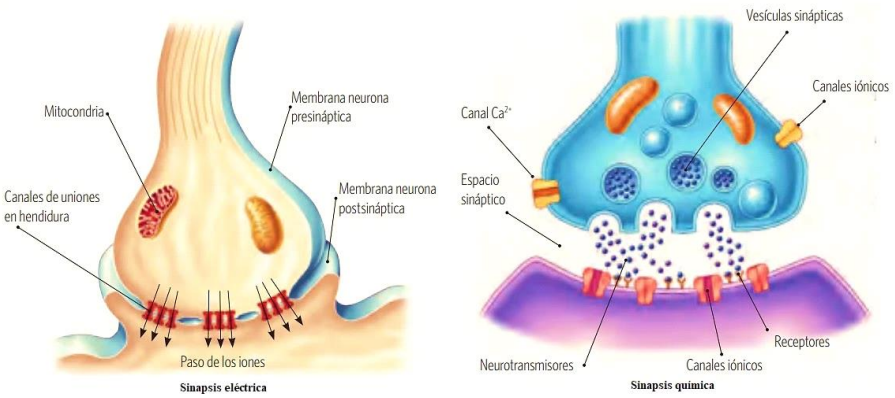


Figura 1. Representación esquemática de una sinapsis eléctrica y una sinapsis química. Tomada de Educando para la vida (2022).

3.3 LA ACTIVIDAD NERVIOSA SUPERIOR

La neurociencia es la disciplina encargada de estudiar el cerebro humano. A principios del siglo XIX surgieron los primeros estudios científicos de las funciones cerebrales superiores; como resultado de estas investigaciones quedó establecida la unión fina y delicada que existe entre las diferentes áreas cerebrales y la cognición, el lenguaje, la memoria y el pensamiento (Meza-Davalos, 2003).

Franz Joseph Gall y Karl Kleist postulaban sus “mapas frenológicos”, y planteaban así que las funciones cerebrales superiores se localizaban en regiones muy específicas del cerebro. Para demostrar su aserto, Gall se dedicó a recolectar evidencias midiendo el cráneo de personas que estaban en la cárcel y en los manicomios, con el fin de establecer la relación que había entre las áreas cerebrales y el comportamiento de dichos individuos. Para ello estableció ciertas características que llamo axiomas en la Doctrina del Cráneo

1.- El cerebro es el órgano de la mente.

2.- La mente se compone de múltiples facultades distintas.

3.-Por ser distintas cada facultad debe tener un órgano separado en el cerebro.

4.- El tamaño de un órgano es una medida de su poder.

5.- La forma del cerebro está determinada por el desarrollo de varios órganos (Walter, 2018).

Aunque la Doctrina del Cráneo no fue reconocida por el mundo científico, desempeñó el papel de estímulo para investigaciones futuras; así, por ejemplo, están los descubrimientos de Paul Broca y Carl Wernicke, cruciales para entender las conexiones intracerebrales. Así, el área de Broca almacena los patrones articulatorios, lo que se comprueba cuando lesiones en el giro frontal inferior del cerebro causan alteraciones del lenguaje hablado. Mientras que en el área de Wernicke se encuentra la comprensión del lenguaje hablado, lo cual queda comprobado por el efecto deletéreo en la comprensión del lenguaje hablado que ocasionan las lesiones en la parte posterior del giro temporal superior. Ambas áreas están interconectadas mediante el fascículo arqueado, de manera que interaccionan. Así, la lesión de ambas regiones ocasiona afasia global, donde las facultades lingüísticas se ven muy mermadas (Sánchez *et al.,* 2003)

Estos estudios ayudaron a entender la función cerebral superior como un sistema funcional complejo, y no como una función específica privativa de una región cerebral particular; el funcionamiento cabal involucra a varios órganos, lo cual determina un proceso fisiológico definido. Así, por ejemplo, en el control de la respiración involucra diversas zonas del tronco cerebral: cuando el organismo necesita aumentar la frecuencia respiratoria se incrementa la actividad neuronal que provoca la contracción de los músculos inspiratorios; por el contrario, cuando el organismo está en reposo, o con respiración basal, el diafragma se relaja y por lo tanto la actividad respiratoria disminuye.

Durante la cognición elementos neuropsicológicos activan zonas cerebrales determinadas; así, durante la lectura se activan los lóbulos frontales y áreas cerebrales implicadas en el comportamiento y en la atención. En el reconocimiento del lenguaje escrito se activa el lóbulo occipital, mientras que, para diferenciar entre grafemas, y el espacio de un escrito, se activan las áreas témporo-parieto-occipitales; para comprender los diferentes signos de puntuación se activan los lóbulos frontales. En su conjunto, las diferentes áreas cerebrales colaboran

estrechamente para poder leer, entender y comprender un escrito particular (Cabrales, 2015).

3.3.1 La Atención

Santiago Batlle, en su artículo *Evaluación de la atención en la Infancia y la adolescencia* aporta una definición hecha por el psicólogo y filósofo William James, donde afirma que:

“Todo el mundo sabe lo que es la atención. Es tomar posesión de la mente, de una forma clara y vivida, de uno de los que parecen ser diferentes objetos o líneas de pensamiento que suceden de forma simultánea. Su esencia son la localización y la concentración de la conciencia. Implica dejar de lado algunas cosas para poder tratar de forma efectiva otras” (Batlle-Vila, 1999).

En la atención participan varios procesos neurológicos que permiten la percepción selectiva, la concentración sobre algún objetivo importante o una tarea determinada; o bien, mostrar interés en algún objeto especifico, obtener un estímulo determinado u orientar los esfuerzos para lograr un fin muy puntual. El tálamo, el sistema límbico, los ganglios basales, el córtex parietal posterior, el córtex prefrontal y el sistema reticular activador ascendente participan decisivamente en la atención (Estévez-González, 1997). Aminoácidos como la fenilalanina, la glicina y la L-metionina participan en la atención, su alteración o modificación metabólica puede ocasionar daños neurológicos diversos, entre ellos defectos de atención (González-Torres, 2007).

3.3.2 Memoria

La memoria comprende la adquisición, el almacenamiento y la reposición de la información. Participan en esta función el hipocampo, el tálamo, la amígdala del lóbulo temporal, los cuerpos mamilares y el cerebelo (Solís, 2009).

“La memoria es la capacidad de adquirir y almacenar información sumamente diversa, desde las nimiedades de la vida cotidiana hasta las complejas

abstracciones de la geografía y del álgebra, es uno de los aspectos más notables del comportamiento humano" (Kandel, 2007)

Importa mencionar que la memoria siempre se acompañará del aprendizaje, pues esta función es el proceso por el cual se obtiene la información que se guardará en la memoria, y permitirá acceder a la misma (Ruetti, 2009).

También se pude definir a la memoria como; la retención de la información por un periodo corto de tiempo, donde se llevan a cabo cambios eléctricos en las redes neuronales implicadas para el procesamiento de dicha información. En general la memoria está compuesta por tres procesos importantes que son: Codificación, almacenamiento y recuperación. De acuerdo con Carrillo-Mora, la memoria y sus procesos se han estudiado a lo largo del tiempo y en diferentes disciplinas, lo que permite una constante actualización (Carrillo-Mora, 2010).

3.3.3 Lenguaje

El lenguaje se puede definir como la capacidad de la cognición humana para asociar símbolos con significados específicos, así como comunicar pensamientos y emociones.

El lenguaje es la principal forma de expresión humana, es una función constituida por una serie de signos verbales, no verbales y escritos. Su uso activa otras funciones mentales; así, pues, da forma y estructura al pensamiento.

Lo componen:

- Un sistema operativo o instrumental, que ocupa la región perisilviana del hemisferio dominante y que incluye el área de Broca y el área de Wernicke.
- Un sistema semántico que abarca grandes extensiones corticales de ambos hemisferios.
- Un sistema intermedio organizado modularmente, que sirve de mediación entre los dos anteriores y que se ubica alrededor del sistema instrumental (Gutiérrez-Soriano, 2016).

El área de Broca es esencial para producir el lenguaje articulado; la de Wernicke para la comprensión del lenguaje articulado y no articulado; la porción inferior del área de Luria para coordinar movimientos y recibir información, en conjunto con el área de Broca; en la escritura y la práctica manudigital está activa la porción superior del área de Luria; el área de Dejérine para la lecto-escritura, interpretación y comprensión de un escrito, la cual también integra los estímulos visuales; por último, en la coordinación de los movimientos de las manos y los dedos las áreas de Exner y de Luria (Fajardo, 2008).

3.3.4 Pensamiento

La corteza prefrontal se ha identificado como el área del pensamiento. En esta región reside la capacidad para relacionar y generar ideas. (Gutiérrez-Soriano, 2016).

“La capacidad del cerebro para crear representaciones mentales es el fundamento de la abstracción, un proceso que nos libera de nuestro entorno, nos libera de las respuestas condicionadas, del pie en la puerta que es el libre albedrio” (Arnsten, 2013).

El pensamiento es un modo de interpretación al percibir la realidad, esta puede ser subjetiva y alejada de una realidad objetiva. Es la construcción que se va formando en la cotidianidad con el medio que se interactúa, por lo que también es histórico, pero también es social por naturaleza, abarcando los sentidos humanos, sin embargo, los pensamientos tendrán diferencia de acuerdo la cultura de cada individuo, pueden ser simples o complejos, abstractos o concretos, buenos o malos (Jara, 2012).

4 MARCO TEÓRICO

4.1 LA MEMORIA

Los estudios de Hermann Ebbinghaus alrededor de 1890 dieron impulso decisivo a este campo de las neurociencias. Psicólogo a la par que filósofo, aplicó el método

científico al estudio de la cognición humana, en particular a la memoria. Entre los métodos que empleó en el estudio de la memoria están:

- Método de adquisición o método de las reproducciones sucesivas. Al sujeto experimental se le presenta el material a dominar varias veces, a un ritmo constante, y se intercala entre dos representaciones consecutivas la repetición de aquellos elementos.

- Método de anticipación o soplado: en este se organizaban los elementos del material en serie a-b-c-d, y se presentan sucesivamente una o varias veces al sujeto, quién debe repetirlas respetando el orden determinado.

- Método de economía del ejercicio: aquí se investigan los fenómenos de transferencia entre tareas. Los niveles de aprendizaje varían en función del número de respuestas correctas, del número de errores, del tiempo de duración del ejercicio o del número de repeticiones (Montealegre, 2003).

Entre los trabajos de Ebbinghaus sobresale el que establece las tres fases de la memoria.

- Adquisición: el individuo memoriza algunas respuestas por medio de repeticiones sucesivas y de manera progresiva con el objetivo de dominar la tarea.

- Retención: el individuo conserva la información de manera latente.

- Reactivación o actualización de respuestas adquiridas: el individuo produce conductas mnémicas observables (Montealegre, 2003).

Otro científico, cuyas aportaciones son importantes en la comprensión de la memoria es Eric R. Kandel. Su libro "En busca de la memoria" es merecidamente famoso. En el primer capítulo, titulado *La memoria individual y la biología del almacenamiento de los recuerdos*, define ampliamente a la memoria:

“La memoria es la capacidad de adquirir y almacenar información sumamente diversa, desde las nimiedades de la vida cotidiana hasta las complejas

abstracciones de la geografía y del algebra, es uno de los aspectos más notables del comportamiento humano".

Abunda en que, gracias a las capacidades memorísticas, la cultura prevalece durante generaciones en una misma sociedad; y también, la memoria crece, diversifica y enriquece debido al aprendizaje adquirido (Kandel, 2007).

Aguado-Aguilar en su artículo *Aprendizaje y memoria*, define al aprendizaje como:

"El aprendizaje es una capacidad que en mayor o menor medida es poseída por todas las especies animales, ya que constituyen un mecanismo fundamental de adaptación al medio ambiente".

La capacidad adaptativa se relaciona estrechamente a procesos cognitivos, perceptivos y de organización motora; entonces el aprendizaje se manifiesta fuertemente relacionado con la habituación a un entorno determinado, y a lo que en éste ocurra. Los individuos reaccionan o responden a los estímulos merced a sus sistemas corporales; si el estímulo se presenta repetidamente, los individuos responden a la misma lógica y adecuadamente. Ante la lluvia, por ejemplo, y con base en su experiencia, los individuos se protegen, esta su manera de adaptarse al ambiente (Aguado-Aguilar, 2001).

Morgado-Bernal en su artículo *Psicobiología del aprendizaje y la memoria*, establece que:

"El aprendizaje es un proceso por el que los organismos modifican su conducta para adaptarse a las condiciones cambiantes e impredecibles del medio que los rodea. Junto a las fuerzas selectivas de la evolución, el aprendizaje constituye el modo principal de adaptación de los seres vivos" (Morgado-Bernal, 2005).

Las condiciones cambiantes a las que se refiere el autor son los estímulos provistos por el medio ambiente, y a la capacidad de respuesta, o plasticidad del sistema nervioso. El sistema nervioso refleja el aprendizaje obtenido como un cambio fisiológico o estructural; es decir, mientras más aprendizaje se obtenga, más plasticidad habrá. Así, se modificará la conducta del individuo (Morgado-Bernal, 2005).

De acuerdo con Solís y colaboradores, el aprendizaje es un proceso neurobiológico complejo en el que intervienen la atención, la memoria, la motivación y la comunicación; así, los individuos adquieren la información que necesitan para sobrevivir (Solís, 2008).

4.1.1 Tipos de memoria

Los trabajos de Wilder Penfield y Brenda Milner revelaron distintas áreas cerebrales relacionadas con la memoria. Para decirlo con Kandel: *A distintos tipos de memoria, distintas regiones cerebrales*. Milner postuló tres principios neurobiológicos que fundamentan la memoria:

1.- La memoria es una función mental bien diferenciada y separada de las capacidades perceptivas, motoras y cognitivas.

2.- La memoria de corto plazo y de largo plazo pueden almacenarse en lugares distintos. La pérdida de las estructuras mediales del lóbulo temporal, en particular la pérdida del hipocampo destruye la capacidad de transferir lo almacenado en la memoria de corto plazo a la memoria de largo plazo.

3.- Al menos un tipo de memoria puede vincularse con lugares específicos del cerebro.

Con base en los trabajos de Milner, Larry Squire y Danien Schacter establecen dos clases fundamentales de memoria: la explícita o declarativa y la implícita o procedimental (Kandel, 2007).

Análogamente, Morgado-Bernal propone dos estadios para la memoria:

4.1.2 Memoria a corto plazo

La memoria a corto plazo (MCP, primer estadio), una red neuronal procesa la información obtenida. Si este proceso se repite constantemente ocasionará la activación de otros mecanismos cerebrales más complejos; este hecho activará la conexión entre más neuronas, y así se pasará al segundo estadio o memoria a largo plazo (Morgado-Bernal, 2005). Craik y Lockhart citados por Fernández (1988),

definieron la memoria a corto plazo como “memoria primaria”, y la relacionaron con la percepción y la atención, pues es más activa y flexible. Estos criterios describen la memoria a corto plazo:

La memoria a corto plazo dispone de recursos atencionales estrictamente limitados.

Su capacidad de procesamiento y almacenamiento es, asimismo, limitada.

La información se pierde en un intervalo de tiempo corto.

La información se procesa predominantemente en un código basado en el habla.

También, la memoria a corto plazo es vista como un proceso de control, donde su función principal es mantener y transferir la información mediante un repaso mecánico subvocal.

4.1.3 Memoria a largo plazo

Las modificaciones en el nivel molecular y celular producen la memoria a largo plazo (MLP, segundo estadio). La caracterizan el almacenamiento de acontecimientos por tiempo indefinido y duradero; guarda la información necesaria para vivir una vida plena, pues gracias a ella sabemos quiénes somos y proporciona el recuerdo de hechos pasados (Morgado-Bernal, 2005).

La memoria a largo plazo (MLP) comprende la memoria episódica y la memoria semántica; ambas, en conjunto contribuyen junto con la MLP a detallar sucesos particulares en la historia del sujeto y su conocimiento general de la vida. En MLP se distinguen tres procesos: la codificación, el almacenamiento y la recuperación. En la codificación está implícita la formación de una huella de memoria; además, la información se interpreta, así que la información no se guarda o almacena tal cual la percibe el sujeto, sino que es objeto de un proceso de selección mediante el cual se recodifica la información. La amígdala interviene decisivamente en el almacenamiento, mientras que el hipocampo y el cerebelo están involucrados en el proceso de codificación; en el primero recoge la representación de mapas cognitivos y en el cerebelo toma asiento el aprendizaje motor y los recuerdos procedimentales. En este proceso interviene la amígdala, que envía la información ya codificada a la

MLP. En la recuperación interviene el sistema cognitivo, y diversos estímulos que ayudan a la evocación de la información (Muchiut, 2019).

Entre los tipos de memoria pueden mencionarse también la memoria implícita y la memoria explícita. La primera guarda los hábitos motores y los perceptivos, esto es, el aprendizaje motor, el aprendizaje perceptivo, el condicionamiento instrumental, el condicionamiento clásico y la habituación. En cambio, la memoria explícita o declarativa se refiere a la memoria semántica y a la memoria episódica; se encarga de guardar experiencias personales, utiliza la neocorteza para el aprendizaje y permite relacionar la información de gente, lugares y cosas en circunstancias o situaciones complejas. Esta memoria es fácilmente verbalizada y puede adquirirse en tiempo corto (Morgado-Bernal, 2005).

Otro tipo de memoria por mencionar es la memoria filética, de acuerdo con Fuster, la memoria filética es la información acumulada ancestralmente en el curso de la evolución de cada especie, esta memoria se define como memoria colectiva de una especie, donde intervienen regiones neocorticales sensoriales, visuales, auditivas, somestésicas, así como la corteza motora. La memoria filética está compuesta de la información adquirida en la evolución del individuo, por lo que nos hace diferenciar entre sabores, olores, colores, el calor, el frío, el movimiento. Debido a que las estructuras más importantes de la memoria filética son las áreas sensoriales y motoras, es importante mencionar que cuando nacemos es menester la repetición y estimulación de dichas áreas, ya que son las primeras en desarrollarse, es por ello por lo que, el individuo al nacer se toma de inmediato del pecho de la madre (Fuster, 2022).

4.1.3.1 Clasificación de la memoria

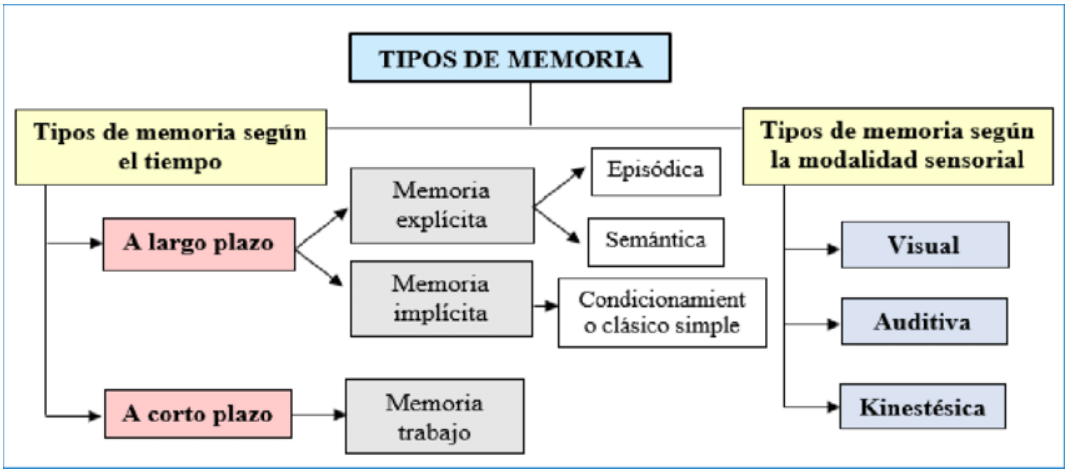


Figura 2. Clasificación de la memoria. Tomado de *Memorización y pensamiento crítico-reflexivo en el desarrollo del aprendizaje* (Demera-Zambrano, 2020)

4.1.4 Áreas cerebrales involucradas en el aprendizaje y memoria

Milner logró diferenciar la memoria consciente de la inconsciente: la primera está localizada en el hipocampo y la segunda en la zona medial del lóbulo temporal (Kandel, 2007). Otras áreas cerebrales implicadas en la memoria son el tálamo, la amígdala del lóbulo temporal, los cuerpos mamilares y el cerebelo. (Solís, 2008).

4.1.5 La memoria y los factores que la modifican

4.1.5.1 Neurofisiología

Estudios diversos sugieren una relación estrecha entre memoria y sentimientos y emociones. Justel, Psyrdellis y Ruetti (2013), afirman que las emociones ocurridas en momentos específicos afectan la consolidación de la memoria. Dolcos, LaBar y Cabeza citados por Justel, Psyrdellis y Ruetti (2013) han demostrado que la consolidación de los recuerdos es mejor tanto en momentos placenteros como no placenteros, que en aquellos momentos que carecen de sentido para el sujeto. Las hormonas estrechamente relacionadas con las emociones, tales como glucocorticoides, adrenalina y noradrenalina modulan selectivamente la memoria y el aprendizaje; en los momentos de alerta y de estrés estas hormonas se secretan en grandes cantidades, quizás este hecho favorezca la consolidación de los recuerdos. De acuerdo con Justel, Smeet y colaboradores citados por Justel,

Psyrdellis, y Ruetti (2013) constataron que los individuos bajo estrés consolidan mejor su memoria con palabras emocionales en comparación con aquellos individuos que no fueron sujetos de estrés. Empero, no siempre el estrés favorece la retención; así, personas que no fueron sujetas del estrés, y tampoco tuvieron elevado el cortisol sanguíneo, han mostrado mejor retención.

4.1.5.2 Medición de la memoria

La medición de la memoria comienza con Ebbinghaus quien lleva a cabo un método de memorización con sílabas cortas, compuestas de tres letras, las cuales eran carentes de sentido, se podía medir el volumen de la memoria pura al tratar de recordar un determinado porcentaje de las sílabas antes expuestas. Cabe destacar que Ebbinghaus en 1885 utilizó un método con tres componentes para el estudio de la memoria, que son; Adquisición, retención y reactivación, dichos componentes se siguen usando hasta nuestros tiempos. Otro método importante por mencionar es el de Broadbent, él daba dos tipos de información diferente a un individuo en un mismo momento, y éste solo podía atender un tipo de la información que recibía. Con base en los estudios de Broadbent, Marcos-Ruíz y colaboradores descubrieron diferentes tipos de memoria: la visual o icónica y la auditiva o ecoica; la primera tiene gran capacidad, pero corta duración (Montealegre, 2003).

Baddeley y Hitch utilizaron como hipótesis la denominada tarea dual en la que el observador realiza dos tareas, primaria una y secundaria la otra; la tarea secundaria consistía en memorizar algunos dígitos, a la vez que atendía la memoria de trabajo como era una tarea de aprendizaje, de razonamiento o bien de comprensión como parte de la tarea primaria. Así se constató la tarea secundaria, la cual favorece la retención de la tarea primaria; visto lo cual, se concluyó que la memoria a corto plazo no podía ser una sola, pues requiere de otro elemento para consolidarse (Ocampo-Sierra, 2014).

4.1.5.3 El olvido

Hermann Ebbinghaus fue el primero en plantear que el olvido es la perdida de información, como resultado del deterioro de la memoria. Si la información perdida

no se reactiva, entonces pasa al olvido; así, recuerdos muy antiguos, pero que son reactivados, perduran más tiempo. Los recuerdos pueden competir, lo cual interfiere con el olvido; la interferencia retroactiva ocurre cuando un aprendizaje nuevo interfiere con un recuerdo anterior, y la interferencia preactiva, ocurre cuando un recuerdo viejo interfiere con un aprendizaje nuevo (Díaz, 2009).

Según Morgado-Bernal el olvido es la incapacidad de acceder a la memoria, lo que sucede a menudo debido a una alteración fisiológica o como resultado de un traumatismo. Las memorias no desaparecen del todo, esto queda demostrado cuando algunas personas recuperan la memoria tiempo después de haberla perdido. Las condiciones fisiológicas y ambientales son importantes para la recuperación de los recuerdos; las fisiológicas se refieren a la activación o a la inhibición de procesos neuronales, y las ambientales son la que proveen de la circunstancia en donde el individuo obtuvo su aprendizaje y favorecen su recuerdo (Morgado-Bernal, 2005).

4.1.5.4 Neuroquímica

Los neurotransmisores inician una cascada de señalización, el intercambio de estas sustancias entre las neuronas interviene en la generación y consolidación de los recuerdos. A la vez, se modifica la arquitectura cerebral, y con ellos los recuerdos adquieren permanencia; la capacidad del cerebro para modificarse se denomina plasticidad. De acuerdo con Donald Hebb, la plasticidad sináptica es: *"Cuando el axón de la célula A excita la célula B, y repetida o persistentemente interviene en su activación, algún tipo de crecimiento o cambio metabólico tiene lugar en una o ambas células, de suerte que la eficacia de A como una de las células estimuladoras de B, aumenta"* (Baquerizo-Astucuri, 2012).

Esta excitación y conexión entre las neuronas es resultado de la acción de los neurotransmisores sobre las mismas, de modo que la sinapsis es parte importante en la consolidación de la memoria. Como los potenciales de acción ocurren en milisegundos, es posible que se lleven a cabo uno tras de otro, por lo que la estimulación frecuente entre las neuronas deviene en cambios permanentes tanto en su fisiología como en su estructura, lo que facilita la consolidación de la memoria.

Por ende, las alteraciones en el nivel neuronal, tales como el bloqueo de receptores o la producción selectiva de un neurotransmisor pueden dañar la plasticidad neuronal (Arreguin-González, 2013).

4.1.6 La neurotransmisión y la memoria

Entre la memoria y el aprendizaje existe un vínculo muy grande, pues el aprendizaje requiere de almacén interno en ciertas áreas del cerebro que reaccionan ante determinados estímulos mediante cambios neuroquímicos determinados y específicos. El Sistema Activador Reticular Ascendente (SARA) filtra la información y selecciona determinados estímulos como interesantes o prioritarios para la vida; regula la función cardiovascular, el movimiento, el sueño y modula el dolor, y, además, interviene en los mecanismos de conciencia. Envía señales al tálamo y a la amígdala; si un estímulo se revela peligroso se activa el hipotálamo, en caso contrario llega y excita al núcleo accumbens. Esta vía termina en los bancos de memoria situados en los lóbulos prefrontales. El hipocampo, órgano del sistema límbico, es esencial en los mecanismos de memoria. Su participación abarca estas funciones:

Mnemónicas: Se relacionarán, sobre todo, con la memoria reciente. El complejo polisinápatico, que se encarga de fijar la memoria, irá desde corteza entorrínica, pasando por las células granulosas del giro dentado, CA3 (Cuerno de Amón) y, luego CA1, subículo y albeus, hasta fórnix.

Motivacionales: Como centro de motivaciones para la memorización, tendrá funciones tanto fisiológicas como meramente mnemónicas.

Conductuales: En relación con una estimulación o una lesión del hipocampo, presentará reacciones de defensa, ataque y furia, y respuestas viscerales de diferente tipo (Castro-Sierra, 2007).

Interviene tanto en la codificación y en la consolidación de la memoria, por lo que refuerza la memoria a largo plazo. Coadyuvan con el hipocampo la corteza entorrinal, la perirrinal y la parahipocampal; así como también la amígdala, pues interviene en la modulación del aprendizaje. En su conjunto, estas áreas cerebrales

colaboran entre sí en la adquisición de nuevos conocimientos (Muñoz-Marrón, 2012).

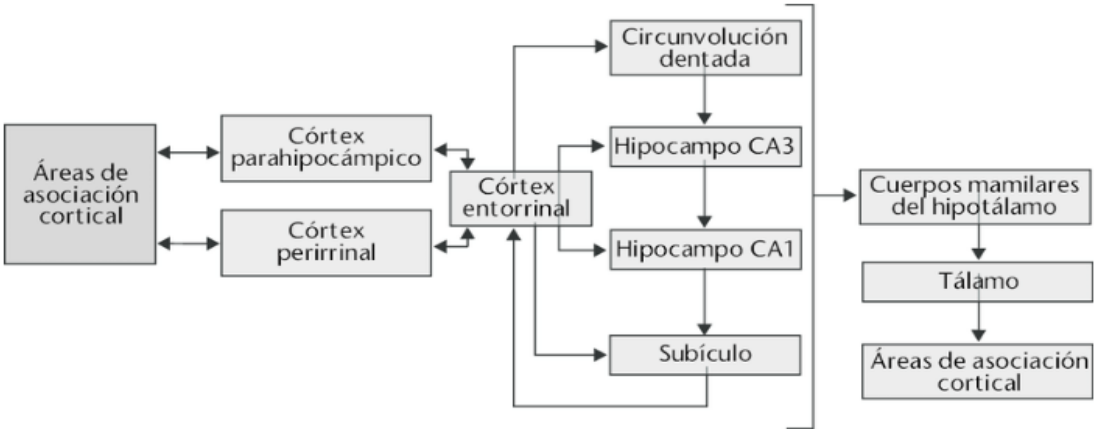


Figura 3. Niveles del proceso de memoria y la relación entre áreas cerebrales involucradas. (tomada del articulo Bases Neuroanatómicas del aprendizaje y la memoria) (Muñoz-Marrón, 2012).

La Potenciación a largo plazo (LTP) puede ser el asiento de la memoria y el aprendizaje; es consecuencia de la estimulación eléctrica de alta frecuencia. En cuestión de milisegundos se mejora la comunicación entre las neuronas. Por ejemplo, la liberación de serotonina estimula la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que a su vez activa una cinasa proteica, que depende de AMPc y fosforila otra proteína que bloquea los canales de potasio (K^+) y permite, a su vez, mayor penetración de iones Ca^{2+} con lo que se prolonga el potencial de acción. Este proceso permite el almacenamiento de huellas memorísticas, tales como el dolor o bien el placer (Ortega-Loubon, 2010).

En la vía glutamatérgica, los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) del hipocampo, específicamente en la región CA1, desbloquean los canales de Ca^+, de manera que al ocurrir la despolarización de la membrana el $Mg2^+$ permite la libre entrada de Ca^+ y con ello se prolonga el potencial de acción, así se lleva a cabo la LTP. Este proceso permite la síntesis de proteínas, y con ello la consolidación de la memoria. Cabe mencionar que la ACh (acetilcolina) modula la adquisición, la

codificación, la consolidación, la reconsolidación, la extinción y la recuperación de la información (Cote-Rangel, 2014).

4.1.7 Termorregulación y los ciclos circadianos

La cronobiología estudia la organización temporal de los seres vivos; así, gracias a esta organización las hormonas son secretadas a horas prestablecidas y se mantiene ritmo sueño-vigilia. Las funciones están acopladas al ritmo circadiano, pues los procesos bioquímicos cambian de acuerdo con la hora del día. La temperatura corporal también está sujeta a estos ritmos; de esta manera, existe compatibilidad entre la temperatura corporal y la del medio ambiente, entre los mecanismos homeostáticos implicados se encuentran los reflejos autonómicos. Como la actividad cerebral está sujeta a los ciclos circadianos, los procesos cognitivos como la memoria y el aprendizaje, y el comportamiento, como la toma de decisiones también están pautados por estos ciclos. Ahora bien, de acuerdo con Valdez y colaboradores, el incremento en el ritmo metabólico y consecuentemente el aumento en la temperatura corporal, favorece la actividad nerviosa superior, mejorando así el tratamiento de la información (Valdez, 2018).

Fue DuBois quien sugirió por vez primera que la termorregulación del organismo protege del deterioro a las células cerebrales. Existen, sin embargo, los Pirógenos Endógenos (EPs), moléculas que provocan fiebre, y recíprocamente, los Criógenos Endógenos (ECs) que disminuyen la temperatura corporal. Tanto los EPs como los ECs son vitales, pues de su interacción nace la homeostasis de la temperatura; así, pues, estas biomoléculas mantienen y regulan la temperatura corporal (Cruz-Alvarenga, 2019). Neurotransmisores como la dopamina, adrenalina, serotonina, GABA, algunos péptidos, segundos mensajeros, el sodio y el calcio también están implicadas en la termorregulación. El incremento de la temperatura corporal, pero conservando los mecanismos homeostáticos se denomina fiebre. A la par que se incrementa la producción de calor disminuye su pérdida (Ojeda, 2004). A temperatura corporal normal, la consciencia y el control motor funcionan adecuadamente; sin embargo, la alteración de la temperatura corporal limita la actividad locomotriz, así como la conciencia de los individuos (Dávila, 2014).

Estímulos como las condiciones ambientales, el ejercicio, la ingesta de bebidas y alimentos calientes, o bien el uso de alguna ropa en específico modifican la temperatura corporal. De acuerdo con Dávila-López, regulan la temperatura corporal un núcleo corporal, donde está incluido el SNC y las vísceras toracoabdominales, y es considerada como una variable principal pues está relaciona íntimamente con la regulación fisiológica. La otra variable es la de la periferia, considerada como auxiliar y que contribuye a la regulación de la variable principal. Los termorreceptores se ubican en la periferia (en la piel) así como en el núcleo corporal (abdomen, cerebro, músculos, vasos sanguíneos grandes, regiones cervicales, regiones torácicas de la medula espinal, especialmente en la región preóptica y región anterior hipotalámica). Importa mencionar que los termorreceptores cutáneos responden a estímulos mecánicos y químicos, por lo que se consideran polimodales. Los termorreceptores envían señales al centro integrador central de termorregulación situado en el área preóptica del hipotálamo (APHO); este centro, a su vez, controla las respuestas conductuales, somáticas y autonómicas tanto como las endócrinas en respuesta a los cambios ambientales para así mantener la temperatura corporal. En el área preóptica del hipotálamo se ubican neuronas secretoras de GABA que reducen su actividad cuando el hipotálamo se enfría. Estas mismas neuronas modifican su actividad al modificarse la temperatura de la médula espinal, la sangre y las vísceras (Dávila 2014).

4.1.8 Evidencia Farmacológica

El estudiar algunas conductas o bien ciertas patologías en humanos no siempre es ético o adecuado, es por ello por lo que se han desarrollado a lo largo del tiempo los modelos animales como herramientas metodológicas de la investigación.

Con el fin de evaluar la memoria y el aprendizaje se han desarrollado pruebas como la prueba de Reconocimiento de Objeto Novedoso (RON). Dicha prueba es de gran valor para establecer las fases de memoria y aprendizaje en roedores pues aprovecha la capacidad innata de estos roedores para explorar objetos novedosos en su entorno. También se emplea para probar el efecto terapéutico de diversos

tratamientos farmacológicos en modelos experimentales de lesiones cerebrales, envejecimiento y cambios neurodegenerativos (Lueptow, 2017).

Otro modelo animal para probar fármacos es el laberinto acuático de Morris. Así, ha permitido observar claramente que la escopolamina es capaz de provocar déficit en las capacidades cognitivas, pero cuando este tratamiento se combina con ondansetrón, un bloqueador de los receptores serotoninérgicos o el Flumazenilo, inhibidor de los receptores GABAéricos/benzodiazepina, se revierte el daño provocado por la escopolamina, observándose mejoría en la memoria espacial y en el aprendizaje. Así, se prueba el potencial terapéutico de diversos fármacos sobre el Alzheimer (Ramírez, 2018).

4.1.9 Los nootrópicos y la memoria

Los nootrópicos, conocidos también como potenciadores cognitivos, potenciadores de rendimiento farmacológicos o estimulantes psicoactivos, han mostrado favorecer la concentración, el estado de alerta, el rendimiento físico, el aprendizaje y la memoria en aquellas personas que padecen déficit de atención e hiperactividad (TDHA), problemas de cognición y Alzheimer. Empero, también los usan personas que no tienen daño cognitivo alguno, por lo que su consumo es alto en la sociedad, pues muchas personas esperan incrementar así sus capacidades cognitivas. Debido a lo anterior, su estudio es cada vez más importante, y también, cada vez más neurocientíficos se ocupan de estas sustancias. Así, la población universitaria de Europa y de Estados Unidos, consume cada vez más nootrópicos, hasta en un 35% y 20% respectivamente; asimismo, los trabajadores de la salud los consumen, preponderantemente los cirujanos, que de este modo esperan optimizar la atención, disminuir la fatiga y mejorar sus capacidades cognitivas (Batule, 2018).

También la población universitaria de Honduras, Colombia y Chile consume nootrópicos, aunque además de sus efectos cognitivos está motivada por el placer, la aceptación social, disminuir el apetito, la curiosidad y mejorar el desempeño académico (Garcés, 2013). También choferes de transporte a larga distancia, militares y personas con fuertes presiones laborales como banqueros, académicos y abogados. Ejemplos de estas sustancias son la cocaína, el crack, las anfetaminas,

las metanfetaminas, la nicotina y la cafeína. Las de mayor consumo son las anfetaminas, el metilfenidato y el modafinilo, que además producen problemas cardiacos, hipertensión, reacciones cutáneas, arritmias y accidentes cerebrovasculares además de sus efectos cognitivos (Revueltas, 2018).

5 LA CAFEÍNA

La cafeína influye el estado de alerta, la atención, la memoria, el desempeño atlético y la cognición. Por ello al café se le llamó (que la contiene en grandes cantidades) "la bebida de la inteligencia". No obstante, hay disparidad de opiniones respecto de sus beneficios; pues, así como algunas personas acusan nerviosismo y propensión a cometer errores diversos, otras en cambio no pueden pensar correctamente sin ella. En el terreno experimental, algunos investigadores observaron efectos antioxidantes y neuroprotectores, además de impedir el deterioro de la memoria. La cafeína es un alcaloide, una Metilxantina; está reconocida como la droga más consumida en el mundo. Es el principio activo del café, el té, el cacao, en otras plantas, y en diversas bebidas energéticas. Es inodora, incolora y amarga. En el grano de café el porcentaje de cafeína se encuentra aproximadamente entre el 0.8 al 1.8 %, en el té su concentración va a variar entre 20 y 73 miligramos por cada 100 mililitros (mg/100 ml) esto va a depender al tipo de planta, mientras que en el cacao solo hay un 0.4% de cafeína (Pardo-Lozano, 2007). Se absorbe bien por vía oral, su vida media es de 3 horas. Se metaboliza en un 95% en el hígado y, se distribuye en la mayoría de los tejidos incluyendo el cerebro, pues atraviesa la barrera hematoencefálica (Fernández-Espejo 2006).

Tabla 1. Beneficios y daños causados por la cafeína de acuerdo con algunos estudios.

Beneficios	Daños	Autores, año
	Elevación aguda de la tensión arterial	*Fredholm et al., 2005*
	Afección en grado menor del musculo del corazón	*Goodman y Gilman, 2007*
Reduce riesgo de Parkinson		*Salazar et al., 2004*
Menor riesgo en adquirir Diabetes Mellitus tipo 2		*Van Dam y Hu, 2005*
	Mayor riesgo de cáncer de colon	*Giovanucci, 1998*
Menor riesgo en cáncer de piel		*Conney, 2007*
Menor riesgo de cáncer en hígado		*Bravi et al., 2007*
Estimula la función respiratoria, es efectiva en el tratamiento de asma, la apnea neonatal y del espasmo branquial		*Brouard et al., 2006*
Tiene efectos analgésicos		*Fredholm et al., 2005*
Reduce efectos hipnóticos del etanol		*Fredholm et al., 2005*
Revierte efectos adversos en la memoria causados por algunos fármacos		*Blokland 1996*
	A dosis altas provoca arritmia cardiaca, vomito nauseas, delirio, agitación, disnea, hipoglicemia e hipocalcemia.	*Novak, 2005* *Engebrestsen y Harris, 2001*

Norma Oficial Mexicana

Es importante mencionar la Norma Oficial la cual se encarga de la supervisión en el uso de bebidas con cafeína. A continuación, se mencionan algunos de los puntos más importantes dentro de dicha norma.

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-218-SSA1-2011, PRODUCTOS Y SERVICIOS. BEBIDAS SABORIZADAS NO ALCOHOLICAS, SUS CONGELADOS, PRODUCTOS

CONCENTRADOS PARA PREPARARLAS Y BEBIDAS ADICIONADAS CON CAFEINA. ESPECIFICACIONES Y DISPOSICIONES SANITARIAS. METODOS DE PRUEBA.

1.1 *Esta norma establece las disposiciones y especificaciones sanitarias que deben cumplir las bebidas saborizadas no alcohólicas (incluye bebidas para deportistas), sus congelados, los productos concentrados para prepararlas y las bebidas adicionadas con cafeína.*

3.8 Bebida adicionada con cafeína, *a los productos elaborados por la disolución en agua para uso y consumo humano, de azúcares, ingredientes opcionales, adicionados o no de aditivos que pueden estar o no carbonatadas y con un contenido mayor de 20 mg de cafeína por 100 ml de producto. No incluye al café, sucedáneos del café, té e infusiones de hierbas. […]*

6.3 *Las bebidas adicionadas con cafeína no deben contener más de 33mg de cafeína/100mL de producto.*

11.6.3 *Las bebidas adicionadas con cafeína, deben incluir las siguientes leyendas: "No consumir más de ___ unidades al día" (en el espacio en blanco indicar la cantidad correspondiente, dependiendo de la concentración de cafeína, en ningún caso la ingesta de cafeína por el consumo de estas bebidas debe exceder de 165 mg de cafeína por día).*

En un recuadro en letras mayores a la de los ingredientes, se establecerán las siguientes leyendas de advertencia "<u>No se recomienda</u> su consumo por niños menores de 12 años, mujeres embarazadas o lactando, personas sensibles a la cafeína, ni la mezcla con bebidas alcohólicas".

11.7.1 *Durante el expendio de los congelados a granel y en caso de que contengan cafeína adicionada en cantidad superior a 20mg/100ml, deben indicar por cualquier medio que el producto contiene dicho ingrediente.*

Tabla 2. Principales fuentes de cafeína.

	Volumen/peso (ml)	Contenido cafeína (rango, mg)	Contenido cafeína (promedio, mg)
Café			
Tostado	150	64-124	83
Instantáneo	150	40-108	59
Tostado descafeinado	150	2-5	3
Instantáneo descafeinado	150	2-8	4
Tostado de goteo	150	37-148	84
Todos los cafés excepto descafeinado	150	29-176	
Té			
Té	150	8-91	27
Bolsa de té	150	28-44	30
Hoja de té	150	30-48	41
Té instantáneo	150	24-31	28
Cacao			
Cacao africano o sudamericano	150		6
Cacao	150		42
Tableta chocolate	28		20
Chocolate con leche	28	1-15	6
Chocolate dulce	28	1,5-6	3
Leche con chocolate	240	2-7	5

Chocolate a la taza	28	18-118	60
		Bebidas	
Colas	180	15-35	
Colas descafeinadas	180	0	
Colas light	180	13-35	
Colas light descafeinadas	180	0	

Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. (Lozano, 2007)

5.1 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CAFEÍNA

La adenosina es un modulador de la dopamina y el glutamato en el sistema nervioso central; también, funciona como hormona cuando se une a sus receptores: A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3. La cafeína ejerce sus efectos al unirse e inhibir a los receptores A_1 y A_{2A}; es pues, antagonista de la adenosina, de allí que revierta los efectos sedantes de este neurotransmisor, disminuya la fatiga e incremente el estado de alerta (Tavares, 2012).

La cafeína promueve la liberación de GABA, dopamina, glutamato, noradrenalina, acetilcolina y serotonina. Compite con la adenosina por el receptor A_2 y lo inhibe, así potencia la neurotransmisión dopaminérgica en las neuronas del cuerpo estriado; así, interviene también en el sistema de recompensa cerebral pues afecta la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico. Sobre el corazón ejerce efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos al inhibir los receptores adenosínicos cardiacos (Barreda, 2011).

Tanto la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos), como la AMA (American Medical Association) incluyeron a la cafeína en los alimentos que se sugieren como seguros, debido a que no existe evidencia alguna que pueda ser perjudicial para la salud, siempre que sus niveles de consumo no sean excesivos, tomando como referencia un consumo menor a 400 mg/día (Barreda, 2011).

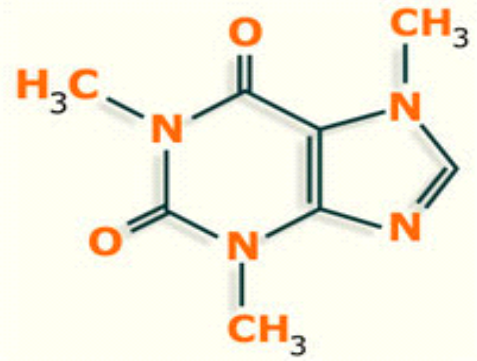


Figura 4. Estructura de la cafeína. Tomada de Temas de Farmacognosia. Plantas medicinales. Productos naturales.

6 JUSTIFICACIÓN

El consumo de la cafeína ha aumentado significativamente, pues se le encuentra en muchos y diferentes alimentos tanto naturales como artificiales; entre los más consumidos están las bebidas energizantes. Su consumo provoca efectos indeseados a dosis altas (por encima de los 400-500 mg/día), por ejemplo, ansiedad, confusión y dolor de cabeza; estimula directamente la actividad locomotora y altera el sistema cardiovascular merced a sus efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. Sin embargo, su consumo moderado tiene efectos positivos tanto en la actividad física como en la memoria. Se le considera, pues, nootrópico o potenciador cognitivo; y bajo este rubro se emplea para mejorar la atención y el estado de alerta. Conforme estos hechos, el conocimiento de sus efectos sobre la fisiología humana debe profundizarse y su uso regularse; de aquí la importancia de estudiar su relación con la memoria.

A continuación, se presentan algunos estudios encontrados en la literatura, donde se muestran las dosis utilizadas para efectos en el consumo de la cafeína.

Tabla 3. Algunos estudios con cafeína a diferentes dosis

Título del articulo	Autor	Dosis utilizadas	vía de administración	Tipo de prueba

La administración crónica de cafeína mejora la memoria espacial y la actividad de enzimas antioxidantes	Evil *et al.,* 2017	**7.5 y 15 mg/ kg**	I.P	Laberinto de Barnes
Stress alters caffeine action on investigatory behaviour and behavioural inhibition in the mouse	Meyer, 2003	**30, 60 y 120 mg/kg**	I.P.	Cambo abierto
Efecto de la administración crónica de cafeína, bajo un modelo de estrés crónico variable, en el aprendizaje y la recuperación de una tarea espacial.	Mesa *et al.,* 2013	**55 mg/kg**	I.P	Laberinto de Barnes
Efectos del consumo de café sobre la conducta alimentaria en ratas	Aguilera *et al.,* 2008	**2, 3, 4 y 5 g**	Vía oral	Aumento en el consumo de alimento palatable
Efecto ansiogénico y supresión motora inducidos por dosis altas de cafeína: estudio en modelos animales	López-Cruz *et al.,* 2009	**25, 50 y 100 mg/kg**	I.P	Campo abierto Actividad locomotora Laberinto elevado en cruz Cámara de lu-oscuridad
Caffeine inhalation effects on locomotor activity in mice	Ueno *et al.,* 2020	**6.2, 12.5 y 25 mg/kg**	Vía inhalante	Prueba de actividad locomotora
Comparison of changes in energy expenditure and body temperature after caffeine consumption.	Koot, 1995	**200 mg/kg**	Vía oral	Toma de temperatura y gasto energético de la tasa metabólica
caffeine alters body temperature and behavioral responses to mephedrone without causing long-term neurotoxicity in rats	Shortall *et al.,* 2016	**10 mg/kg**	I.P.	Actividad locomotora Reconocimiento de objeto novedoso Plus maze Inhibición por pre-pulso Toma de temperatura rectal
Efecto de la cafeína en el comportamiento termorregulación	William *et al.,* 1991	**10, 20, 40 y 80 mg/kg**	I.P	Toma de temperatura corporal
Sinergismo de la cafeína sobre los efectos antinociceptivos del metamizol	Diaz-Revel *et al*., 2008	**3.16, 10, 17.8 y 31.6 mg/kg**	Vía oral	Modelo de dolor

Es importante mencionar que dentro de los estudios encontrados en la literatura (tabla III) las diferentes dosis demuestran cambios conductuales con la administración de cafeína, (diferentes vías de administración), a diversas dosis. También podemos expresar que en el presente trabajo se utilizaron algunos de los modelos animales mencionados en la tabla III, sin embargo, las dosis que nosotros utilizamos no se encuentran en ella.

7 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

7.1 HIPÓTESIS

Dado que la cafeína se conoce como un potenciador cognitivo, la administración de esta permitirá una mejora tanto en el índice de reconocimiento en la prueba de Reconocimiento de objeto novedoso (RON), como en la memoria espacial de la prueba de laberinto de Barnes, podremos ver un efecto benéfico en la administración por vía oral con diferentes dosis en ratones, obteniendo una mejoría en la memoria con respecto a ambas pruebas conductuales.

7.2 OBJETIVO GENERAL

Analizar el efecto que tiene la cafeína sobre la cognición en una curva dosis respuesta, administrada por vía oral a ratones de la cepa Swiss Webster; con el objeto de relacionar los resultados obtenidos con la Promoción de la Salud

7.2.1 Objetivos particulares

En ratones de la cepa Swiss Webster:

- Observar si la administración oral de cafeína tiene alteraciones sobre la actividad locomotora
- Identificar si con la administración de cafeína por vía oral, existe una mejoría en la memoria en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso
- Determinar por medio de la prueba del laberinto de Barnes, si existe algún cambio en la memoria espacial con la administración de cafeína por vía oral en diferentes dosis.

8.1 ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Se utilizaron ratones macho de la cepa Swiss Webster de 8 semanas de edad con un peso aproximados de 20 a 30 gramos, con libre acceso a comida y agua. Estos animales se encuentran bajo un ritmo invertido artificial de luz/oscuridad (comenzando el periodo luminoso a las 22 horas y terminando a las 10 a.m.) Dichos animales se agruparon en un total de 10 ratones por caja, teniendo un total de 5 cajas, grupo control, grupo cafeína 0.25, grupo cafeína 0.5, grupo cafeína 1 y grupo cafeína 2 mg · Kg $^{-1}$. Es importante mencionar que, los experimentos realizados se supervisaron y autorizaron (protocolo 379-02), por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV) el cual, se rige con la NOM-062-ZOO-1999.

Cabe destacar que los experimentos realizados fueron con grupos independientes, esto fue debido a que al tomar la temperatura de manera rectal los animales son manipulados constantemente y eso puede alterar el comportamiento de dichos animales en las conductas de actividad, reconocimiento de objetos novedoso y laberinto de Barnes.



Figura 5. Ratón albino de la cepa Swiss Webster

8.2 FÁRMACO

El fármaco que se utilizó fue cafeína anhidra (BASF Mexicana ®, S. A. de C. V., El Márquez, Querétaro) en las dosis de: 0.0, 0.25, 0.5, 1.0 y 2.0 mg · kg^{-1}, la vía de administración fue oral, en un volumen de 5ml · $kg^{-1,}$ esto se realizó con una cánula especial para la administración, el fármaco se disolvió en solución salina al 0.9 %, la latencia de administración fue de 30 minutos.



Figura 6. Método de administración por vía oral de la cafeína anhidra a los ratones albinos de la cepa Swiss Webster.

8.3 MODELOS CONDUCTUALES

Es importante mencionar que tanto las pruebas conductuales como las administraciones y el manejo de animales de laboratorio en general esta supervisado por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) el cual, se rige con la NOM-062-ZOO-1999.

8.3.1 Toma de temperatura vía rectal

Para la medición de la temperatura se utilizó un termómetro (Thermocouple) de la marca FLUKE ® mod., 51. Es importante mencionar que antes de la administración se les tomó la temperatura por vía rectal (basal) a todos los grupos de experimentación. Posteriormente, después de la administración se les hicieron varias mediciones con un espacio de 30 minutos por toma, esto se llevó a cabo por un tiempo aproximado de 2 horas, teniendo un total de 5 mediciones. Debido a la manipulación que se les hace a los animales de manera constante al tomar la temperatura por vía rectal, se utilizaron grupos independientes de los utilizados en

las otras pruebas experimentales, utilizando en esta prueba 13 animales por grupo. Esto es para descartar alguna alteración que se pueda manifestar en las siguientes pruebas conductuales debido a la manipulación.



Figura 7. Termómetro FLUKE ® modelo 51, marca thermocouple especial para laboratorio

8.3.2 Actividad Locomotora

Esta prueba permite conocer el estado general de los animales al observar sus movimientos y desplazamiento, por lo que ayuda a descartar si el fármaco tuvo una alteración en la locomotricidad del animal. Consiste en colocar al ratón en la esquina de una caja de acrílico (53 X 43 X 19 cm) con el piso dividido en 12 cuadros, para esta prueba se utilizaron 11 animales por grupo. La medición que se cuantificó fue el número de veces que el animal cruzaba de un cuadro a otro con las cuatro patas, esta prueba tuvo un periodo de tiempo de 5 minutos por cada dos ratones (uno en cada caja), se realizó en un cuarto con luz roja, donde se forraron con papel celofán color rojo las lámparas que iluminan dicho cuarto. La prueba de actividad locomotora se graba con un equipo SONY modelo DCR-SR85 ® para después hacer un registro y tener una observación adecuada. Cabe mencionar que esta prueba sirve de habituación para los roedores, ya que, en esta misma caja se lleva a cabo la prueba de reconocimiento de objetos.

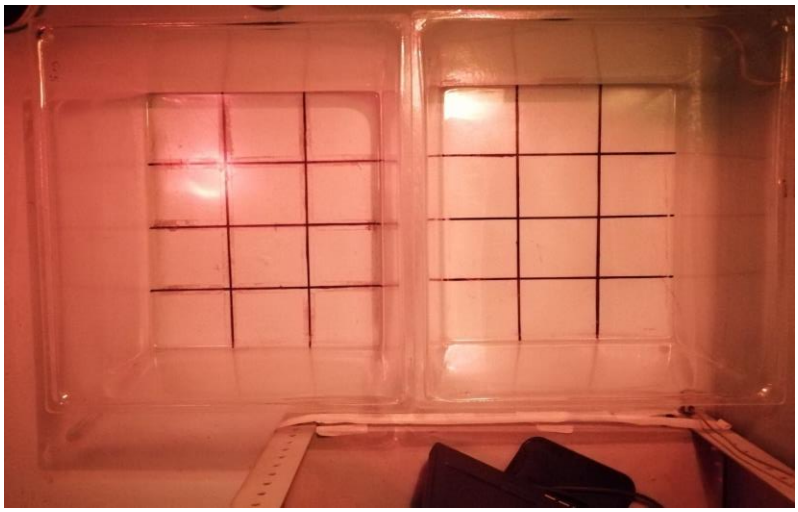


Figura 8. Representación de la actividad locomotora.

8.3.3 Reconocimiento de objetos nuevos

Esta prueba se basa en el comportamiento espontaneo de los roedores a explorar, se utiliza para evaluar la memoria y el aprendizaje, también evalúa procesos cognitivos específicos como la adquisición, consolidación y recuperación de la memoria. Se divide en tres sesiones: habituación, familiarización y retención. La sesión de habituación es necesaria para que el roedor se adapte al escenario experimental, para ello se coloca al roedor en una caja de acrílico (53 X 43 X 19 cm) por 5 minutos. Posteriormente después viene la familiarización, donde, se coloca al roedor en la misma caja, pero con dos objetos iguales para su exploración, dichos objetos deben ir colocados en la parte media de la caja, a la misma altura, pero en cada uno de los extremos, (duración de la exploración 5 min), para esta prueba se utilizaron 11 animales. Para llevar a cabo la prueba de reconocimiento de objetos, se cambia uno de los objetos por otro diferente y se vuelve a colocar al roedor para la exploración de los objetos (duración de la exploración 5 min). Esta prueba es grabada con un equipo SONY modelo DCR-SR85 ® para una mejor observación posteriormente.

En esta prueba se toma como conducta exploratoria la cercanía que el roedor tiene con cada uno de los objetos, es decir; olfatearlo, tocarlo, morderlo, y montarlo. Se

toma el tiempo acumulado durante 5 minutos en la exploración por cada objeto, una vez determinado el tiempo (t) de exploración, se utiliza la siguiente fórmula:

Índice de reconocimiento (IR) $IR = \frac{Objeto\ nuevo\ (tiempo)}{\text{Objeto familiar (tiempo)} + \text{Objeto nuevo (tiempo)}}$

De acuerdo con la formula anterior el IR > 0.5, cuando un animal detectó la presencia del objeto nuevo y que fue capaz de reconocer el objeto familiar.

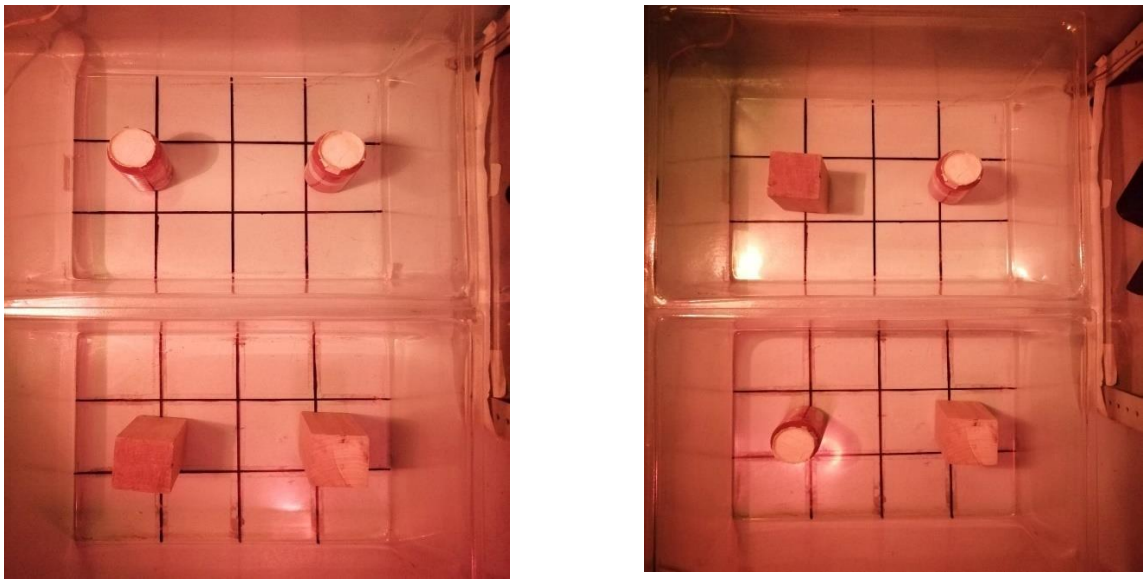


Figura 9. Modelo conductual de Reconocimiento de objetos

8.3.4 Laberinto de Barnes

Esta prueba tiene como función medir la capacidad de aprendizaje espacial con ayuda de señales distales que son colocadas alrededor de la zona de la prueba, de la misma manera que ayuda a medir el aprendizaje espacial, también ayuda a la consolidación de la memoria (Barnes, 1979). El equipo que se utilizó para esta prueba está conformado por una plataforma circular que se encuentra elevada a 90 cm del piso, dicha plataforma tiene un diámetro de 122 cm, donde se encuentran 18 agujeros distribuidos equidistantemente, cada agujero tiene un diámetro de 9.5 centímetros. En solo uno de los agujeros se encuentra un cajón (cajón de escape), también se utiliza un cilindro, el cual está colocado en el centro de la plataforma, dicho cilindro es desmontable y sus paredes son obscuras, de tal manera que el sujeto experimental no pueda ver a través de él. Esta prueba se divide en dos

etapas; el entrenamiento que se lleva a cabo durante cuatro días consecutivos, y la prueba que se lleva a cabo el día número cinco. El entrenamiento consiste en colocar al ratón en el cajón de escape durante un minuto, pasado este tiempo se saca al animal de dicho cajón y se coloca en el cilindro durante 10 segundos, posteriormente se retira el cilindro para que el roedor explore la plataforma durante tres minutos o hasta que encuentre el cajón de escape, si el animal no encuentra el cajón de escape durante los tres minutos es necesario volverlo a meter al cajón durante un minuto con esto termina la fase de entrenamiento, estos entrenamientos se llevan a cabo dos veces por cada día, con un lapso de tiempo de 15 min entre uno y otro entrenamiento. Ahora bien, la segunda etapa es la prueba, la cual se lleva a cabo el quinto día, aquí solo se coloca al roedor en el cilindro durante 10 segundos y posteriormente se retira el cilindro, dejando que explore la plataforma y encuentre el cajón de escape.

Es importante mencionar que, durante los cuatro días del entrenamiento y el quinto día de la prueba al retirar el cilindro, los roedores quedan expuestos tanto a un ruido blanco, el cual se obtuvo de una aplicación llamada *ruido blanco,* como a una luz intensa, esto es con una lampara de tripie que va dirigida hacia la plataforma y la cual tiene un foco de 100 watts. Tanto los entrenamientos como las pruebas son grabadas con un equipo SONY modelo DCR-SR85 ® para una mejor observación. Las variables que se midieron en esta prueba conductual son: la latencia primaria, la cual consiste en medir el tiempo que le lleva al ratón en encontrar el cajón de escape, esto es, desde que se retira el cilindro del centro de la plataforma donde se encuentra el ratón hasta que éste encuentra el cajón de escape; el número de errores, es decir, se cuantifican los errores que comete el roedor al explorar otros agujeros y no el del cajón de escape y la última variable a medir fue el tiempo de permanencia en el cuadrante; la plataforma se divide en cuatro cuadrantes y se tomó el tiempo acumulativo que el roedor permanece en el cuadrante que tiene el cajón de escape. Para esta prueba se utilizaron también grupos independientes, debido a que se trabajó con ellos toda la semana, tomando cuatro días de entrenamiento y unos para la administración y la prueba final, se utilizaron 10 animales por grupo.

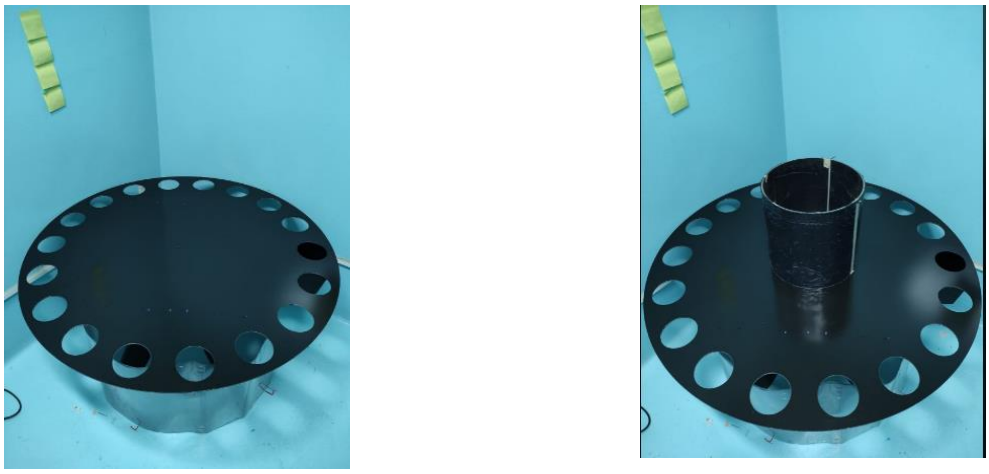


Figura 10. Modelo conductual de memoria. Laberinto de Barnes

8.3.5 Análisis estadístico

Para la realización del análisis estadístico de las diferentes pruebas conductuales, se utilizó el programa de SigmaPlot 12.0, donde se realizó una ANOVA de una vía seguida de Dunnett's, esto para evaluar las diferencias entre las distintas dosis utilizadas en comparación con el control, en dichas pruebas se aceptó como nivel de significancia estadística un valor de $p<0.05$ y una ANOVA de dos vías, de medidas repetidas, aceptando de igual manera como nivel de significancia un valor de $p<0.05$.

9 RESULTADOS

9.1 EVALUACIONES CONDUCTUALES

9.1.1 Actividad locomotora

De acuerdo con el ANOVA de la curva dosis respuesta de cafeína en la prueba de actividad locomotora, se observaron diferencias estadísticas significativas entre los tratamientos ($F^*= 2.271^*$, $p < 0.05$).

En la prueba de comparación de medias múltiple de Dunnett ‘s en la curva dosis respuesta de cafeína en la prueba de actividad locomotora, no se observaron diferencias estadísticas significativas entre el control y las dosis de cafeína a 0.25, 0.5 y 1 $mg \cdot kg^{-1}$ de cafeína ($p > 0.05$). Sin embargo, en la dosis de 2 $mg \cdot kg^{-1}$ hubo

un incremento significativo con respecto al control, lo que indica un incremento en la locomoción de los animales ($p < 0.05$, ver figura 11).

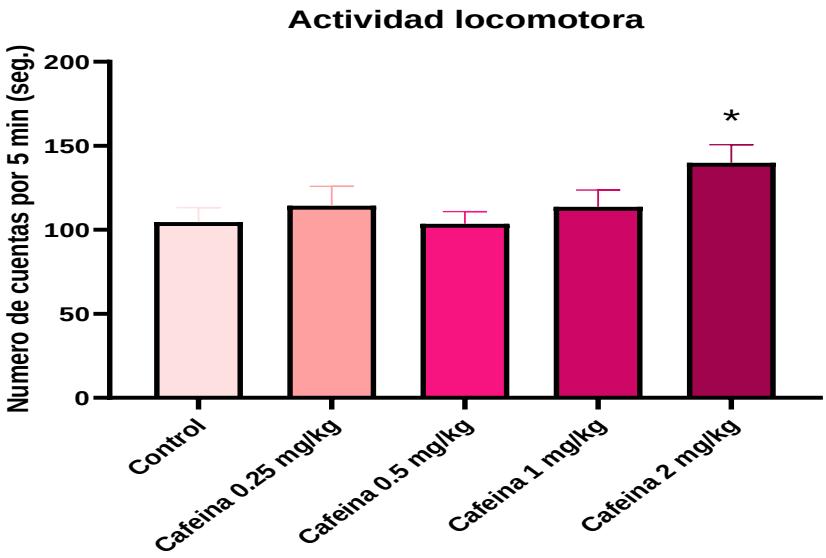


Figura 11. Efecto de la administración oral de cafeína en una curva dosis respuesta en actividad locomotora. Se encuentra una diferencia significativa solo a la dosis de 2 mg · kg^{-1}. Los datos se representan como la media ± el error estándar de la media, n=11.

9.1.2 Reconocimiento de objeto novedoso

De acuerdo con el ANOVA de la curva dosis respuesta de cafeína en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso, se observaron diferencias estadísticas significativas entre los tratamientos ($F^* = 8.683^*$, $p < 0.05$).

En la prueba de comparación de medias múltiple de Dunnett ‘s en la curva dosis respuesta de cafeína en esta prueba conductual, se observó un incremento significativo en el índice de reconocimiento de objeto novedoso en las dosis de 0.25, 1 y 2 mg · kg^{-1} con respecto al control ($p<0.05$). Sin observarse diferencia estadística significativa en la dosis de 0.5 mg · kg^{-1} ($p>0.05$). Sin embargo, estos datos sugieren un mecanismo bifásico en el cual la menor dosis promueve un mejor desempeño del animal en la prueba de memoria y al incrementar la dosis la mejora en el rendimiento se pierde, observando un desempeño similar a condiciones control. Las

dosis más altas 1 y 2 mg · kg^{-1} presentan un incremento en el índice de reconocimiento, sin embargo, es menor al observado con la dosis más pequeña. Estos datos nos sugieren que el tratamiento con cafeína incrementa y promueve un mejor desempeño en los procesos de memoria declarativa asociados al reconocimiento de objetos novedosos (ver figura 12).

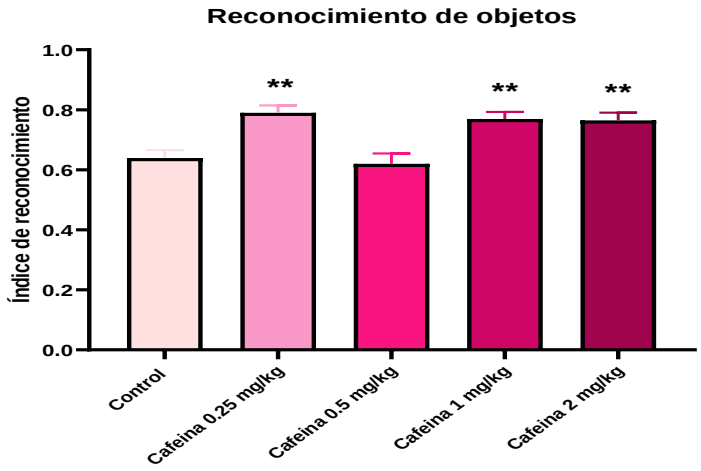


Figura 12. **Efecto de la administración de solución salina y cafeína en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso (RON).** Los datos se representan como la media ± el error estándar de la media, n=11, **p<0.05

9.1.3 Toma de temperatura corporal

De acuerdo con el ANOVA de dos vías en la curva dosis respuesta de cafeína en la toma de temperatura, se observaron diferencias estadísticas significativas entre los tratamientos ($F^*=5.397^*$, $p < 0.05$).

La figura 13 representa el aumento en la temperatura corporal de los animales tratados con cafeína, partiendo de un punto basal, debido a cada individuo es diferente y no había homogeneidad entre grupos con respecto a la temperatura corporal, se decidió sacar la delta (Δ) de temperatura, para que esto fuera más representativo, por lo que se realizó una operación en cada una de las mediciones de temperatura, es decir, de cada una de las mediciones se le resto la primera para obtener como resultado un porcentaje más homogéneo y así tener una muestra más representativa gráficamente.

Se encontraron diferencias estadísticas significativas tanto entre tratamientos ANOVA de una vía seguida de una prueba de Dunnett´s, cafeína 0.25 mg · kg^{-1}, cafeína 1 mg · kg^{-1}, cafeína 2 mg · kg^{-1} con respecto al control ($F^*= 5.571^*$, $p < 0.05$), los intervalos de tiempo ($F^*= 32^*$, $p < 0.05$), así como en la interacción en tratamiento-tiempo. ($F^*= 5.397^*$, $p < 0.05$).

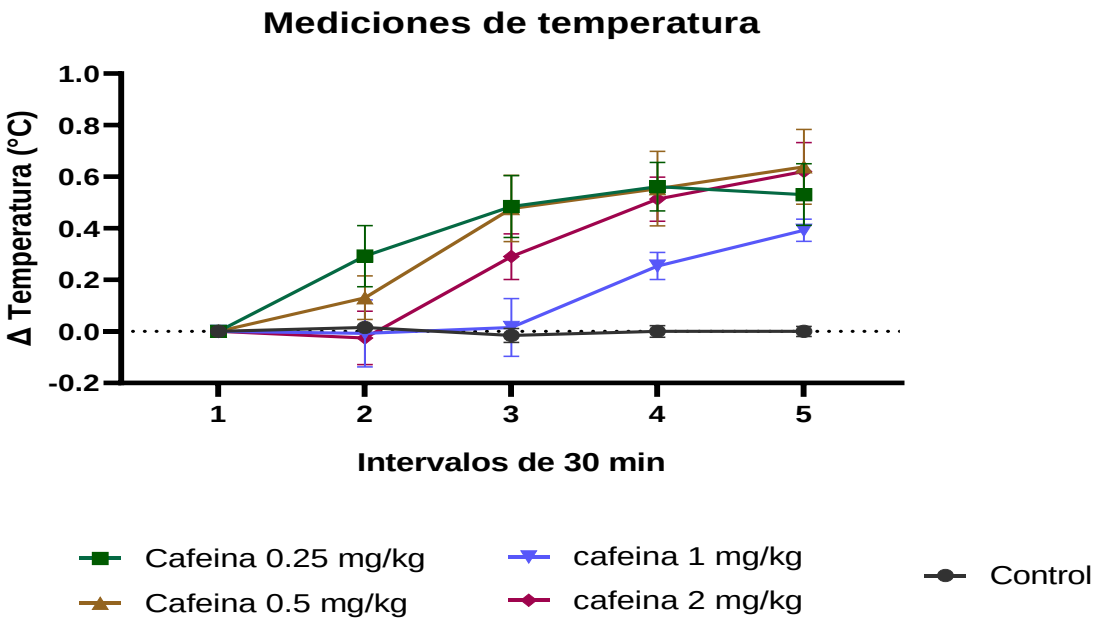


Figura 13. Efecto de la administración de cafeína en una curva dosis respuesta en la toma de temperatura (delta de la temperatura) partiendo de una basal. Los datos se representan como la media ± el error estándar de la media, n=11, ANOVA de dos vías *p<0.05 con respecto al control. Los resultados obtenidos se expresan en la tabla 4. En el ANOVA de dos vías se toma como resultado para el factor tiempo y para el factor tratamiento *p<0.05

En la tabla IV se describe la diferencia significativa que se encontró entre el tratamiento de cafeína con respecto al control, a las dosis utilizadas (0.25, 0.5, 1 y 2 mg · kg^{-1}); a los 30 minutos se observa diferencia entre el control y el grupo que recibió la dosis de 0.25 mg · kg^{-1}. se aprecia una diferencia entre las dosis de 0.25, 0.5, y 2 mg · kg^{-1} con respecto al control en la latencia de 60 minutos, ya a partir de la latencia de 90 y 120 minutos respectivamente se nota una diferencia en todas las dosis con respecto al control. En el ANOVA de dos vías en medidas repetidas se

tomó como factores al tiempo y al tratamiento, mostrando un efecto significativo en la trayectoria de toma de temperatura en las diferentes dosis y a diferentes tiempos.

Tabla 4. Resultados de la comparación de medias múltiples de Dunnet´s con respecto al control de los tratamientos de cafeína p<0.05

30 minutos		
Tratamiento (mg · kg^{-1})	**Diferencia de la media**	**Valor de *P***
Control vs Cafeína 0.25	-0.2769 ns	0.2049
Control vs Cafeína 0.5	-0.1154 ns	0.6755
Control vs Cafeína 1	0.02308 ns	0.9998
Control vs Cafeína 2	0.04077 ns	0.9946
60 minutos		
Control vs cafeína 0.25	-0.5000 *	0.0093
Control vs Cafeína 0.5	-0.4823 *	0.0172
Control vs Cafeína 1	-0.03077 ns	0.9987
Control vs Cafeína 2	-0.3054 *	0.0350
90 minutos		
Control vs Cafeína 0.25	-0.5615 *	0.0005
Control vs Cafeína 0.5	-0.5638 *	0.0167
Control vs Cafeína 1	-0.2538 *	0.0032
Control vs Cafeína 2	-0.5131 *	0.0004
120 minutos		
Control vs Cafeína 0.25	-0.5308 *	0.0058
Control vs Cafeína 0.5	-0.6385 *	0.0063
Control vs cafeína 1	-0.3923 *	<0.0001
Control vs Cafeína 2	-0.6208 *	0.0009

Tabla 4. Los datos son expresados a diferentes tiempos.

9.1.4 Laberinto de Barnes

De acuerdo con el ANOVA de la curva dosis respuesta de cafeína en la prueba de latencia para encontrar el cajón de escape en laberinto de Barnes, en la latencia

primaria, no se observaron diferencias estadísticas significativas entre los tratamientos (F*= 1.157*, p > 0.05, ver figura 14).

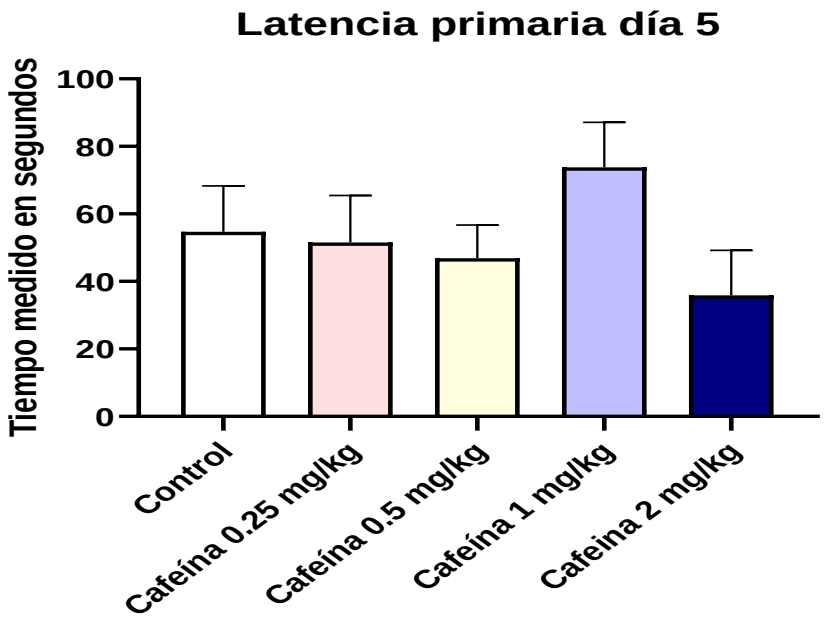


Figura 14. **Latencia para encontrar el cajón de escape en el laberinto de Barnes**. Los datos se representan como la media ± el error estándar de la media, n=11, ANOVA de una vía seguida de una prueba de Dunnett´s, *p>0.05 con respecto al control.

De acuerdo con el ANOVA de la curva dosis respuesta de cafeína en la prueba del número de errores en encontrar el cajón de escape en el laberinto de Barnes, en la latencia primaria, no se observaron diferencias estadísticas significativas entre los tratamientos (F*= 0.5498*, p > 0.05, ver figura 15).

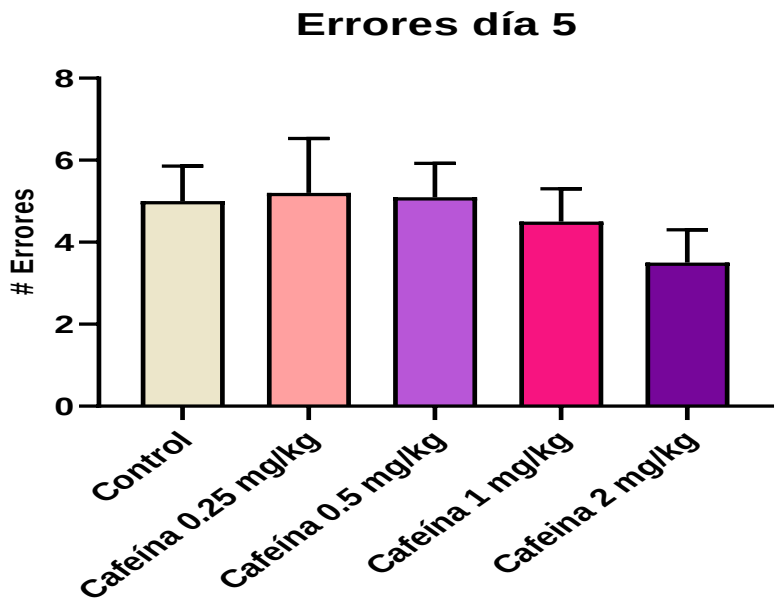


Figura 15. **Número de errores en encontrar el cajón de escape en el laberinto de Barnes.** Los datos se representan como la media ± el error estándar de la media, n=11, ANOVA de una vía seguida de una prueba de Dunnett´s, *p<0.05 con respecto al control.

De acuerdo con el ANOVA de la curva dosis respuesta de cafeína en la prueba del tiempo de permanencia en el cuadrante donde se encuentra el cajón de escape en el laberinto de Barnes, se observaron diferencias estadísticas significativas entre los tratamientos (F*= 7.314*, p< 0.05).

En la prueba de comparación de medias múltiple de Dunnett ‘s en la curva dosis respuesta de cafeína en la prueba laberinto de Barnes en tiempo de permanencia en el cuadrante, no se observaron diferencias estadísticas significativas entre el control y las dosis de cafeína de 0.25, 0.5 y 1 mg · kg^{-1} de cafeína (p > 0.05), Sin embargo, en la dosis de 2 mg · kg^{-1} si hubo diferencia estadística significativa con respecto al control, lo que indica un incremento en el tiempo de permanencia en el cuadrante (p < 0.05, ver figura 16).

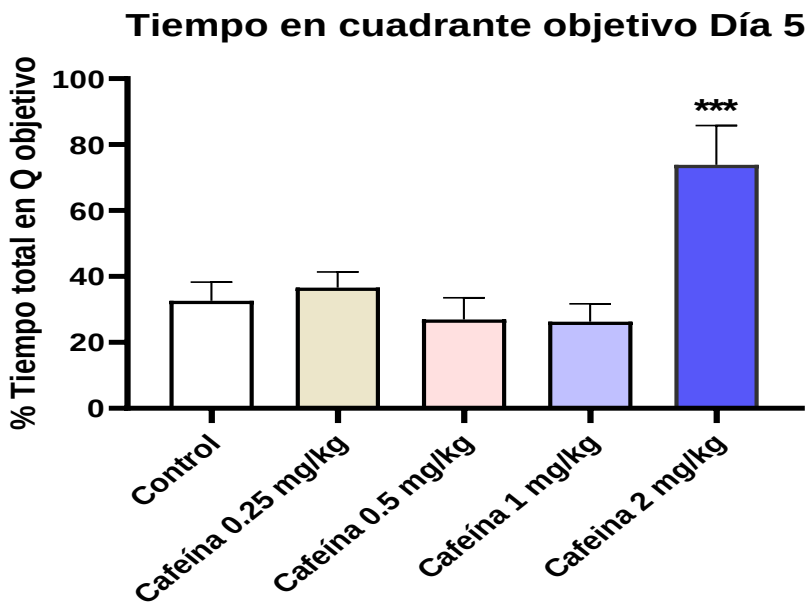


Figura 16.**Tiempo de permanencia en el cuadrante donde se encuentra el cajón de escape en el laberinto de Barnes** Los datos se representan como la media ± el error estándar de la media, n=11, ANOVA de una vía seguida de una prueba de Dunnett´s, *p<0.05 con respecto al control.

10 DISCUSIÓN

En este trabajo se pudo observar un aumento en la actividad locomotora con la dosis de 2 $mg \cdot kg^{-1}$ (ver figura 11), lo que muestra que aún a dosis muy bajas la cafeína afecta significativamente la locomoción. Estudios recientes realizados con ratones macho de la cepa C57BL/6 demostraron que la administración de cafeína por vía intranasal a dosis de 25 $mg \cdot kg^{-1}$, aumenta la actividad locomotora (Hiroshi, 2020). En otros estudios realizados también con ratones de la cepa CD1 se observa un aumento significativo en la locomoción a la dosis de 25 y 50 $mg \cdot kg^{-1}$ (por vía intraperitoneal) respecto del control; asimismo, en este estudio también se usó una dosis más alta (100 $mg \cdot kg^{-1}$), sin embargo, paradójicamente se observó disminución en la actividad locomotora respecto de su control (López-Cruz, 2009).

Dentro de las pruebas conductuales realizadas en este trabajo tenemos la prueba de Reconocimiento de objeto novedoso (RON), dicha prueba se utiliza para medir

la memoria y el aprendizaje de los roedores. Dentro de la literatura encontramos que esta prueba se llevó a cabo con ratones de la cepa CF1, se les administró cafeína a una dosis de 10 mg · kg^{-1}, lo cual resultó en la mejoría del índice de reconocimiento (Botton 2010). Otra prueba que ayuda para medir la cognición en roedores es la prueba de evitación pasiva, Angelucci y colaboradores, administraron cafeína a diferentes dosis (1, 3, 10, 30 y 100 mg · kg^{-1}), dando como resultado que la administración de cafeína a dosis de 1-3 mg · kg^{-1} mejora significativamente la consolidación de la memoria. En el presente estudio, para la prueba de RON se observó diferencia significativa con las dosis de 0.25, 1 y 2 mg . kg^{-1} (Fig. 12). Lo cual muestra que la cafeína a dosis bajas produce efecto similar al observado por Botton y colaboradores; igualmente, aunque en el estudio realizado por Angelucci y colaboradores no emplearon la misma prueba, también observaron mejoría en la cognición con dosis bajas de cafeína (Angelucci, 1999).

Como se ha reportado en la literatura conocida, en el presente trabajo también se observó incremento de la temperatura corporal 90 minutos después de la ingesta de cafeína (ver figura 13), merced al incremento en la termogénesis consecuencia del incremento en el gasto energético. Sin embargo, el gasto energético aumenta 3 h después de la ingesta de cafeína (Koot-Deurenberg, 1995); por ende, no hay correlación temporal entre ambos fenómenos. Otros estudios realizados con ratas mostraron que la cafeína (10 mg · kg^{-1} i.p.) revierte la hipotermia causada por la Mefedrona (10 mg · kg^{-1} i.p.) al incrementar la temperatura corporal (Shortall, 2016). También, un estudio realizado con estudiantes universitarios mostró aumento en la temperatura corporal 90 minutos después de la ingesta de cafeína por vía oral; sin embargo, a los 120 minutos ya se presentaba una diferencia significativa con respecto a los estudiantes que tomaron café sin cafeína (grupo control) (Koot, 1995).

En la literatura se encontró que Gawel *et al*., (2019), hacen una revisión detallada del laberinto de Barnes, dicha revisión evalúa los parámetros que se miden en este modelo conductual, llegando a la conclusión que el laberinto de Barnes aunque se ha modificado por algunos autores sigue permaneciendo efectivo para la medición de problemas cognitivos como; las deficiencias en el aprendizaje y la memoria, la

flexibilidad cognitiva, aprendizaje espacial, medición de la memoria a corto y largo plazo entre otros, con diferentes alternativas como modelos experimentales de farmacología, genética, trastornos del SNC y modelos farmacológicos de la enfermedad del Alzheimer, midiendo parámetros como latencia primaria, numero de errores y permanencia en cuadrante (Gawel, 2019).

Por todo lo antes mencionado, podemos expresar que, aunque en nuestros resultados no tuvimos diferencia significativa en cuanto a la latencia primaria y al número de errores (ver figuras 14 y 15), sí se observa, en cambio, una tendencia en ambos parámetros hasta encontrar cambio significativo con la última dosis (2 mg · kg^{-1}) respecto del control. Por otro lado, en el tiempo de permanencia si encontramos una diferencia significativa en la dosis de 2 mg · kg^{-1} con respecto al control, lo que nos sugiere que efectivamente hubo una consolidación de la memoria de acuerdo con lo reportado por Gawel *et al*. (2019).

Otro estudio que sustenta nuestros resultados en el tiempo de permanencia en cuadrante con la dosis de 2 mg · kg^{-1} (ver figura 16), es el realizado por Mesa *et al*., (2013). Estos autores administraron cafeína (55 mg · kg^{-1}), por vía intraperitoneal crónicamente para saber si esta modifica la adquisición y la recuperación del aprendizaje en un grupo de ratas de la cepa Sprague Dawley sometidas a estrés crónico. Los resultados en la latencia primaria muestran diferencia significativa entre el grupo control y el grupo experimental, donde la latencia primaria es más alta con cafeína con respecto al control; por otro lado, también en el número de errores observaron diferencia significativa entre ambos grupos, pues el número de errores aumenta en el grupo experimental. Nuestros resultados discrepan de los obtenidos por Mesa y colaboradores; estos autores sugieren que la memoria no se consolidó (Mesa, 2013). En cambio, otro estudio conducido con este mismo modelo muestra que la administración crónica de cafeína en una dosis de 7.5 y 15 mg · kg^{-1} favorece el aprendizaje y la memoria espacial; con ambas dosis disminuye el tiempo de latencia para encontrar el cajón de escape, mejorando así la adquisición y la recuperación de la información espacial (Elvi, 2017).

Adicionalmente, estudios conducidos en ratones C57BL/6N mutados en el gen quinasa dependiente de ciclina 5, mutación que condiciona la aparición de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, se observó que los animales mutados no permanecían dentro del cuadrante donde se encontraba el cajón de escape, lo que indica que la mutación del gen afecta la memoria espacial, es decir no se llevó a cabo la consolidación de la memoria (Okuda, 2018). Esto sustenta nuestros resultados, pues como se mencionó, nuestro estudio muestra diferencia significativa en la permanencia en el cuadrante donde se encuentra el cajón de escape, lo cual indica, que, en efecto, hubo consolidación de la memoria con la administración de cafeína a la dosis ya mencionada.

En la literatura internacional abunda la evidencia experimental de que la cafeína produce efectos bifásicos, pues las dosis bajas como las altas producen efectos iguales, además de que las dosis altas son causa de efectos adversos; por ello, nuestro interés en encontrar la dosis adecuada. Adicionalmente, importa mencionar que nosotros no utilizamos dosis tan altas como las mencionadas en la literatura internacional, aun así, también observamos efectos bifásicos. La causa de estas discrepancias sea, probablemente, la respuesta diferencial de los receptores a adenosina, pues actúan de manera distinta de acuerdo con su ubicación en el SNC; así, por ejemplo, la estimulación *in vitro* de los receptores adenosina A_1 disminuyen la secreción de acetilcolina, en tanto que la estimulación de los receptores tipo A_{2A} hacen lo contrario, tanto *in vitro* como *in vivo* (Gongora-Alfaro, 2005).

De acuerdo con la (OMS, 1986) la definición de Promoción de la Salud es; “el proceso que permite a las personas incrementar el control sobre su salud”, es por ello la importancia de analizar el impacto que existe con la ingesta de cafeína y cuáles son sus consecuencias en la salud. En los últimos años la comunidad científica se ha preocupado por el alto consumo de bebidas energizantes que contienen cafeína, así como otros productos como las diferentes presentaciones de café, los chocolates, el té, algún tipo de helado y las bebidas de cola. El presente trabajo sirve como evidencia de que la cafeína a dosis bajas puede ser benéfica

para la salud, sirve como información para el desarrollo humano de tal manera que las personas puedan asumir conductas favorables para su salud.

La importancia de llevar a cabo este tipo de experimentos con animales de laboratorio se debe a la similitud que existe, tanto en los sistemas de neurotransmisión como en la anatomía cerebral con el ser humano. De acuerdo con el código de Nuremberg establecido el 20 de agosto de 1947, específicamente en el punto tres se plantea lo siguiente:

"El experimento debe ser proyectado y basado sobre los resultados de experimentación animal y de un conocimiento de la historia natural de la enfermedad o de otro problema bajo estudio, de tal forma que **los resultados previos justifiquen la realización del experimento**"

Sabemos que el Código de Núremberg se estableció debido al trato inhumano en los experimentos que se llevaron a cabo en la segunda guerra mundial. Años después se van llevando a cabo asambleas realizadas en diferentes países para salvaguardar la salud de las personas, ejemplo de ello son; las asambleas medicas mundiales llevadas a cabo en primer lugar: Helsinki, Finlandia en junio 1964, Tokio, Japón en octubre 1975, en Venecia, Italia en 1983 y en Hong Kong, en septiembre de 1989.

Lo que dio lugar a la investigación biomédica, donde es prioridad del médico o del investigador mantener la salud del paciente, es por ello por lo que deben adaptarse precauciones en las prácticas médicas y para ello surge la investigación preclínica, donde se llevan a cabo trabajos de investigación como estudios de fármacos donde se utilizan animales para su aplicación, de tal manera que se mantenga la seguridad y eficacia de la investigación para posteriormente trasladarla a un ensayo en seres humanos.

La participación de la Promoción de la Salud dentro de este tipo de experimentos es de suma importancia ya que, debido a los estilos de vida, las practicas sociales y el entorno ambiental, pueden afectar la salud del individuo, por ello la importancia como promotor de la salud investigar sobre los riesgos contra la salud a los que

están expuestas las personas en su vida cotidiana. Ver desde una mirada holística los procesos de salud enfermedad y así identificar normas o líneas de acción que fomenten la prevención, al igual que una responsabilidad social, una educación en salud que permita a las personas un auto cuidado o bien un cuidado primario, desarrollando sus habilidades que permitan proteger su propia salud.

La Promoción de la Salud cuenta con herramientas como: la información, la comunicación en salud y educación para la salud, es por ello por lo que el presente trabajo permite identificar lo que de manera cotidiana consume el ser humano, así como sus ventajas y desventajas. Por lo que aquí podemos citar lo que se promulga en la carta de Ottawa en 1986 sobre la Promoción de la Salud: *"Consiste en proporcionar a la gente los medios necesarios para mejorar su salud y ejercer un mayor control sobre la misma"*. Tomando en consideración que el individuo debe alcanzar un estado de bienestar físico, mental y social adecuado, de manera que sea capaz de alcanzar sus aspiraciones, adaptándose al medio ambiente y satisfacer sus necesidades.

11 CONCLUSIONES

Lo que podemos concluir de manera general para este trabajo de investigación es que la cafeína tiene un efecto benéfico para la salud a dosis pequeñas, entendiendo que la cafeína es un simpato mimético y por ende aumenta la temperatura corporal tal y como lo pudimos verificar. Sin embargo, no hubo correlación entre el aumento a la temperatura y los resultados con las pruebas de memoria, este aumento de temperatura ocurrió a los 30 minutos después de la aplicación de la cafeína.

Por otro lado, se intentó mostrar que las funciones cognitivas mejoran con la administración de cafeína. La evidencia experimental sugiere fuertemente que la cafeína mejora la memoria. La mayoría de esos estudios muestran efectos contradictorios, iguales o similares a los encontrados en este estudio. Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio muestran claramente un efecto diferencial

con la dosis de 0.25 mg · kg^{-1}, lo que hace suponer que las dosis pequeñas de cafeína también tienen efecto, posiblemente benéfico, en la memoria.

Se puede mencionar que la dosis más alta de cafeína, 2 mg. kg^{-1} incrementa la locomoción del roedor, y a dosis 3 veces menor (0.25 mg · kg^{-1}) mejora la memoria declarativa; esto sugiere que las dosis menores mejoran sustancialmente el desempeño cognitivo, lo que redundaría en una reducción de la hiperactividad. Estos resultados confirman los resultados reportados en la literatura, respecto del consumo de cafeína.

Las pruebas conductuales llevadas a cabo en el presente trabajo han servido como paradigmas para avalar la investigación científica en modelos animales, la cafeína no afectó la latencia para encontrar el cajón de escape, sin embargo, la concentración de 2 mg · kg^{-1} aumentó el tiempo de permanencia en el cuadrante. El modelo conductual de reconocimiento de objeto novedoso fue desarrollado por Ennaceur y Delacour como un análogo para evaluar la memoria cuando existe un daño en la memoria explicita en humanos, donde participan áreas del lóbulo temporal y se lleva a cabo la formación de la memoria de reconocimiento tanto a corto como a largo plazo. Por otro lado, es importante mencionar que de manera natural el ser humano puede asociarse con estímulos ya antes vistos, los cuales le sirven para orientarse. Lo mismo pasa con los animales, se organizan de acuerdo con su orientación para tener una mejor relación con su entorno, por lo que, tanto en humanos como en animales la memoria espacial tiene que ver con asociaciones del medio ambiente, es por ello por lo que los modelos animales como el laberinto de Barnes son utilizados para medir algún problema en áreas como la corteza prefrontal, la cual se encarga del aprendizaje y la memoria espacial.

12 REFERENCIAS

1.- Administración de Alimentos y Medicamentos. (2018). *Al grano: ¿Cuánta cafeína es demasiada?* Alimentos y Bebidas. FDA. https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/al-grano-cuanta-cafeina-es-demasiada

2.- Aguado-Aguilar, L. (2001). Aprendizaje y memoria. Congreso Virtual de Neuropsicología. Simposio de neuropsicología Básica. Rev. Neurol. Vol. 32 (4):373-381.

3.- Aguilar, M. T. (2010). *Descartes y el cuerpo-maquina.* Pensamiento, vol. 66 (249), 755-770.

4.- Angelucci, M.E.M. Vital, M.A.B.F. Cesário, C. Zadusky, C.R. Rosalen, P.L. Da Cunha, C. (1999). *The effect of caffeine in animal models of learning and memory.* European Journal pf Pharmacology, vol., 373, 135-140.

5.- Arancibia, D. T. Til, P. Carnevales, S. C. Tomas, B. M. Mas, M. S. (2014). *Miastenia gravis: Un diagnóstico diferencial importante a la hora de evaluar a un paciente con sintomatología ORL.* Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello Vol. 74 (1), 57-60.

6.- Arnsten A. F. (2013). *The neurobiology of thought: the groundbreaking discoveries of Patricia Goldman-Rakic 1937-2003*. Cereb Cortex. vol., 23 (10), 2269-2278.

7.- Arreguín-González, I. J. (2013) *Sinapsis y memoria procedimental.* Arch. Neurociencia. Vol. 18(3). 148-153

8.- Barreda, A.R. Molina, L. Haro, V. R. Alford, C. Verster, J. (2012). *Actualización sobre los efectos de la cafeína y su perfil de seguridad en alimentos y bebidas*. Revista Médica del Hospital General de México. Vol. 75(1):60-67.

9.- Barnes, C.A. (1979). *Memory déficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat.* Journal of Comparative and physiological Psychology, vol., 93(1); 74-104.

10.- Batule-Domínguez, M. (2018). *Potenciadores cognitivos: ¿Realidad o ficción?* Medicent Electrón, vol., 22 (2), 108-115

11.- Baquerizo-Sedano, M. Astucuri-Hidalgo, J. (2012). *Neurobiologia de la memoria y procesos neuroquímicos implicados.* Apunt. Cienc. Soc. vol. 02 (02).

12.- Batlle, S. J. T. (1999). *Evaluación de la atención en la infancia y la Adolescencia: Diseño de un Test de Atención Selectiva y Sostenida. Estudio piloto.* Revista Española de Psiquiatría Infanto-Juvenil, vol.3, 142-148.

13.- Blanco, C. (2014). *Sir Charles Sherrington y la naturaleza de lo metal.* Revista Internacional de Filosofía, vol. 19 (2), 207-227.

14.- Botton, P. H. S., Costa, M., Ardais, A. P., Mioranzza, Sabrina. O., Souza, D., Teixeira da Rocha, J. B., Porciúncula, L. (2010). *Caffeine prevent disruption of memory consolidation in the inhibitory avoidance and novel object recognition tasks by scolapine in adult mice.* Behavioural Brain Reseach, vol., 214, 254-259.

15.- Cabrales-Paffen, A. (2015). *Neuropsicología y la localización de las funciones cerebrales superiores en estudios de resonancia magnética funcional con tareas.* Acta Neurol Colombia, vol. 31 (1), 92-100.

16.- Cantú-Martínez, P.C. Cerqueira, M. T. Arroyo-Acevedo, H. V. (2012). *Promoción de la Salud en México. Una tarea y Desafíos Vigentes.* México. Universidad Autónoma de Nuevo León/Organización Panamericana de la Salud/Unión Internacional de Promoción de la Salud y Educación para la Salud/Consorcio Internacional de Universidades y Centros de Formación de Personal en Educación para la Salud y Promoción de la Salud. ISBN: 978-607-433-839-3. https://www.researchgate.net/publication/334400811

17.- Carrillo, L. Morales, C. Pezoa, V. Camacho, J. (2011). L*a historia de la ciencia en la enseñanza de la célula.* Tecné, Episteme y Didaxis: TED, (29), 112-127.

18.- Carrillo, M. P. (2009). *Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Primera parte: Historia, taxonomía de la memoria, sistemas de memoria de largo plazo: la memoria semántica.* Salud mental, vol. 33 (1).

19.- Castro-Sierra, E., Ponce de León-Chico, F., Gordillo-Domínguez, L. F. y Portugal-Rivera, A. (2007). *Neurotransmisores del sistema límbico. Hipocampo, GABA, y memoria. Primera parte.* Salud Mental, vol. 30 (4).

20.- Cote-Rangel, L. P. (2014). *Consolidación y Reconsolidación de la memoria en el proceso de aprendizaje: Aportes clave para el tratamiento de psicopatologías y su aplicación en la educación.* Universidad Autónoma de Barcelona. https://www.researchgate.net/publication/272679384.

21.- Cruz-Alvarenga, A. J. (2019). *Los antagonistas fisiológicos de los pirógenos endógenos y su papel en la fiebre.* Rev. Cient. Cienc. Med., vol. 22 (2), 36-46

22.- Chu, Á., Cuenca, B. S. y López, B. M. (2015). *Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso.* Universidad Técnica de Machala. www.utmachala.edu.ec

23.- Dávila, L. A. J. (2014). *Actualidad en termorregulación pensar en movimiento:* Revista de Ciencias del Ejercicio y la Salud, vol. 12 (2), 1-36.

24.- Díaz-Brito, Y., Pérez-Rivero, J. L., Baez-Pupo, F. y Conde-Martín, M. (2012). *Generalidades sobre Promoción y educación para la salud.* Revista Cubana de Medicina General Integral, vol. 28 (3), 299-308.

25.- Díaz, J. L. (2009). *Persona, mente y memoria.* Salud Mental., vol. 32 (6), 513-526.

26.- Duque-Diaz, E. R., Rita-Gáfaro, C.G. y Bermúdez-Echeverry, M. (2015). *Neuropéptidos en el encéfalo humano.* Medicina & Laboratorio, vol, 21 (7,8).

27.- Duque-Diaz, E., Rita-Gáfaro, C. y Bermudez, M. (2016). *Distribución de neuropéptidos en el encéfalo humano.* Revista Mexicana de Neurociencia, vol 17 (2), 1-110.

28.- Elvi, G., Luna, F., Mendieta, L., Alatriste, V., Limón, D. y Martínez, I. (2017). *La administración crónica de cafeína mejora la memoria espacial y la actividad de enzimas antioxidantes.* Rev. Mex. Cienc. Farm., vol. 48 (2).

29.- Estévez-González, A. C., García-Sánchez, C. y Junqué, C. (1997). *La atención: una compleja función cerebral.* Revista de Neurología, vol. 25 (148), 1989-1997.

30.- Fajardo-Uribe, L. (2008) *Aproximaciones a la relación entre cerebro y lenguaje.* Cuadernos de Lingüística Hispánica, (11), 93-104.

31.- Fernández, E., Ochaita, E. y Rosa, A. (1988). *Memoria a corto plazo y modalidad sensorial en sujetos ciegos y videntes: efectos de la similitud auditiva y táctil.* Infancia y aprendizaje. (41), 63-77.

32.- Flores, S. M. E. y Segura T. J. E. (2005). *Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico.* Revista Mexicana de Neurociencias, vol. 6 (4), 315-326.

33.- Fresquet, F. J. L. (2006). *John Newport Langley (1852-1925)* https://www.historiadelamedicina.org/langley.html

34.- Fresquet, F. J. L. (2009). *Charles Bell (1774-1842)*. Instituto de Historia de la Medicina y de la Ciencia. http://www.historiadelamedicina.org/loewi.html

35.- Fuster, J. M. (2022). *La memoria*. Instituto Neuropsiquiátrico. Universidad de California, Los Ángeles. https://www.researchgate.net/profile/Joaquin-Fuster/publication/287205608_La_Memoria

36.- Gafael, B. J. Fernández, N. H. y Piñeiro, F. B. (2015). *Conservación de aprendizaje en planarias después de sufrir decapitación y regeneración de tejido nervioso: Una revisión de la controversia y perspectivas para el futuro.* Revista de Biología, Vol. 6, 96-104.

37.- García, M. A. y Roig, R. T. (2013). *Broca, prisionero de su tiempo*. Neurosciences and History, vol. 1 (3), 119-124.

38.- Gawel, K. Gibula, E. Marszalek-Grabska, M. Filarowska, J. H. y Kotlinska, J. (2019). *Assessment of spatial learning and memory in the Barnes maze task in rodents-methodological consideration.* Naunyn-Schmiedeberg´s Archives of Pharmacology 392, 1-18. https://doi.org/10.1007/s00210-018-1589-y

39.- Góngora-Alfaro, J. L. Moo-Puc, R. E. Villanueva-Toledo, J. Arankowsky-Sandoval, G., Álvarez-Cervera, F. J., Pineda-Cortés, J. C. Heredia-López, F. J. y Bata-García, J. L. (2005). *La cafeína y los antagonistas de los receptores A_{2A} de la adenosina como posible adyuvantes en la terapia anticolinérgica en la enfermedad de Parkinson.* Rev. Biomed., vol.16 (2), 99-111.

40.- González-Torres L. Téllez-Valencia, A. Sampedro, J. G. Nájera, H. (2007) *Las proteínas en la nutrición.* Rev. Salud Publica Nutr., vol. 8 (2), 1-7.

41.- Gómez, F. C. A. (2001). *Alcmeón de Crotona, y la gran hazaña.* Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, vol. 52 (1).

42.- Gloria-Garcés, C. y Guacchero-Vedana, G. K. (2013). *Consumo de estimulantes del sistema nervioso central en estudiantes de enfermería y medicina de una Universidad Chilena.* SMAD, Rev. Electrónica Saúde Mental Álcohol Drog., vol.9 (2), 64-69.

43.- Gutiérrez-Soriano, J. R., Ortiz-León, S. Follioux, C., Zamora-López, B. y Petra, I. (2016). *Funciones mentales: neurobiología.* Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, 20-33 Facultad de Medicina, UNAM.

44.- Güemez-Sandoval, E. (2008). *Hermann von Helmholtz y el oftalmoscopio.* Rev. Mex. Oftalmol; Medigraphic., vol 82 (1), 62-64.

45.- Hinostroza, A. F. A. (2015). *Ingeniería tisular (Cultivo de tejidos y órganos).* Revista Chilena de Urología, vol. 80 (2).

46.- Hiroshi, U. Y., Thakahashi, Sh. S., Shinji, M., Naoya, K., Kenta, W., Yosuke, M., Motoi, O. & Takeshi, I. (2020). *Caffeine inhalation effects on locomotor activity in mice.* Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol. 46(5) 697-705.

47.- Irving, J. (2013). Trephination. Ancient History Encyclopedia. https://www.ancient.eu/Trephination/

48.- Jara, V. (2012). *Desarrollo del pensamiento y teorías cognitivas para la enseñar a pensar y producir conocimientos.* Sophia, colección de Filosofía de la Educación, (12), 53-66.

49.- Justel, N., Psyrdellis, M. y Ruetti, E. (2013). *Modulación de la memoria emocional: una revisión de los principales factores que afectan los recuerdos.* Suma Psicológica, vol. 20 (2), 163-174.

50.- Kandel, E. R. (2007). *En busca de la memoria: nacimiento de una nueva ciencia de la mente*. Pp. 21-29

51.- Koot, P. y Deurenberg, P. (1995). *Comparision of Changes in Energy Expenditure and Body Temperatures after Caffeine Consupmation.* Ann Nutr Metab., vol 39, 139-142.

52.- Rodríguez, A. L. (2005). *El planteamiento ideológico de Alma-Atá*. Revista cubana de salud pública, vol. 31 (2), 1-10.

53.- Lopera, C. M. C. (2011). *La teoría neuronal: la tecnología como soporte de un debate científico un capítulo en la historia de la ciencia. Rev.* Ciencia Tecnología Sociedad, Facultad de Psicología de la Universidad Cooperativa de Colombia, (4), 131-139.

54.- López-Cruz, L. Pardo, M. Dosda, A. Correa, M. (2009). *Efecto ansiogénico y supresión motora inducidos por dosis altas de cafeína: estudios de modelos animales.* Jornades de Foment de la Investigació. No. 15 pp.340-351.

55.- Lueptow, L.M. (2017). *Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice.* Journal of Visualized Experiments. (126), e55718, doi:10.3791/55718.

56.- Luján, R. (2004). *Bases moleculares de la señalización neuronal*. Ciencia al día internacional, vol. 5 (2).

57.- Martínez, F. y Decuadro-Sáenz, G. (2008). *Claudio Galeno y los ventrículos cerebrales. Parte I, los antecedentes.* Neurocirugía, vol.19, 58-65.

58.- Mesa, E. Salas, M. T. y Ossandón, A. (2013). *Efecto de la administración crónica de cafeína, bajo un modelo de estrés crónico variable, en el aprendizaje y la recuperación de una tarea espacial.* Revista de Psicología, vol. 2 (4), 145-163.

59.- Meza, D. E. G. Soriano, P. A. M. Solís, S. O. García, S. Zárate, M. A. (2003). *Funciones mentales, la actividad más evolucionada del cerebro humano.* Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas, vol. 8 (3) pp.5-8

60.- Merino, P. J. y Noriega, B. M. J. (2022). *Comunicación Neuronal: Sinapsis*. Fisiología Neuronal. Universidad de Cantabria. Open Course Ware. https://ocw.unican.es/course/view.

61.- Montealegre, R. (2003). *La memoria: operaciones y métodos mnemotécnicos.* Revista Colombiana de Psicología, (12), 99-107.

62.- Moreno-González, G. Zarain-Herzberg, Á. (2006). *Papel de los receptores de glutamato durante la diferenciación neuronal.* Salud Mental, vol. 29 (5).

63.- Morgado-Bernal, I. (2005). *Psicología del aprendizaje y la memoria.* CIC (Cuadernos de Información y Comunicación). No. 10 pp. 221-233.

64.- Montoya, L. (2020). *Charles Bell.* Historia-Biografia. https://historia-biografia.com/charles-bell/

65.- Muchiut, A. F., Vaccaro, P., Zapata, R. B. y Segovia, A.P. (2019) *Estudio exploratorio sobre el conocimiento de los procesos de memoria en docentes.* Revista Educación, vol. 43 (2), 2215-2644.

66.- Muñoz-Marrón, E., Adrover-Roig, D., Sánchez-Cubillo, R. M. y Periáñez-Morales, J. A. (2012). *Bases Neuroanatómicas del aprendizaje y la memoria.* Fundamentos del aprendizaje y del lenguaje. Cp. II pp. 63-94.

67.- Ocampo, G. T. y Sierra, F. O. (2014). *Análisis del funcionamiento de la memoria operativa en niños con trastornos en el aprendizaje.* Acta Colombiana de Psicología, vol. 17 (2), pp. 81-89

68.- Ochoa, O. (2018). *La memoria en tiempos de la complejidad*. Revista Digital Universitaria, vol. 19 (2).

69.- Ojeda, M. M. L. (2004). *Acción de la procalcitonina sobre la temperatura corporal.* Acad. Nac. (70), 357-380.

70.- Okunda, K., Takato, K., Watanabe, A., Miyakawa, T., Mizuguchi, M. y Tanaka, T. (2018). *Comprehensive behavioral analysis of the Cdkl5 Knockout mice revealed significant enhancement in anxiety- and fear -related behaviors and impairment in both acquisition and long-term retention of spatial reference memory.* PLOS ONE, 13 (4). http://doi.org/10.1371/journal.pone.0196587

71.- Ortega-Loubon, C. F. (2010). *Neurofisiología del aprendizaje y la memoria. Plasticidad Neuronal.* Archivos de Medicina, vol. 6 (12).

72.- Organización Mundial de la Salud, OMS. (1986). *Carta de Ottawa para la Promoción de la Salud.* Conferencia Internacional sobre la Promoción de la Salud. Hacia un nuevo concepto de la Salud Pública. 17-21. https://iris.paho.org

73.- Pardo-Lozano, R., Álvarez-García, Y., Barral-Tafalla, D. y Farré-Albaladejo, M. (2007). *Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso.* Adicciones, vol. 19 (3), 225-238.

74.- Pérez, J. I. (2017). *Sistemas nerviosos: anélidos y artrópodos*. Cuaderno de Cultura Científica. Animalia. https://culturacientifica.com/2017/06/13/evolucion-los-sistemas-nerviosos-anelidos-artropodos/

75.- Prieto M. G. (2015). *Las ranas de Galván, la pila de Volta y el sueño del doctor Frankenstein.* Hipótesis, apuntes científicos uniandinos. Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias. No. 18 pp. 54-65

76.- Purves, D. Augustine, G. J. Fitzpatrick, D. Katz, C. L. LaMantia, A. S. McNamara, O. J. (1780). *Invitación a la NEUROCIENCIA.* Departamento de Neurobiología. ISBN 950-06-1780-3.

77.- Ramírez, M. J. (2018). *Estudios funcionales en aprendizaje y memoria.* Departamento de Farmacología, pp.55-65 http://esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/136570.pdf

78.- Reyes-Revueltas, J. F. (2018). *Fármacos potenciadores del rendimiento. Un fenómeno emergente en salud laboral.* Revista Enfermería del Trabajo, vol.8 (2), 81-83.

79.- Romo, G. T. (2011). *Darwin, el darwinismo y el neodarwinismo. La metáfora de la supervivencia de los más aptos o la lucha por la vida.* Ciencias, (102), 16-22.

80.- Rosales-Reynoso M. A., Juárez-Vázquez, C.I. Barros-Núñez, P. (2015). *Evolución y genómica del cerebro humano*. Neurología.

81.- Ruetti, E., Justel, N. y Bentosela, M. (2009). *Perspectivas clásicas y contemporáneas acerca de la memoria.* Suma Psicológica, vol. 16 (1), 65-83.

82.- Sánchez, H. J., García, S., Hernández, S. M., González, V. A. y Zárate, M. A. (2003). *Afasia. Un trastorno del lenguaje de fisiopatología compleja y origen multifactorial.* Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas, vol. 8 (1), 20-27.

83.- Sanz, E. (2012). *¿En qué país se consume más café?* Revista muy interesante. https://www.muyinteresante.es/salud/articulo/ien-que-pais-se-consume-mas-cafe.

84.- Shortall, S. E. Green, A. R. Fone, K. C. F. Madeleine, V. (2016). *Caffeine alters the behavioral and body temperature responses to mephedrone without causing long-term neurotoxicity in rats.* Journal of Phychopharmacology, vol. 30 (7), 698-706.

85.- Scheuerlein, H., Henschke, F. y Köckerling, F. (2017). *Wilhelm von Waldeyer-Hartz-A Gran antepasado: sus contribuciones a la anatomía con especial atención a "su" fascia*. Frente Surg, vol. 4 (74).

86.- Solís, H. y López-Hernández, E. (2009). *Neuroanatomía funcional de la memoria.* Arch. Neurocien, vol. 14, (3),176-187.

87.- Tavares, C. y Kimiko-Sakata, R. (2012) *Cafeína para el Tratamiento del dolor.* Revista Brasileira de Anestesiología, vol. 62 (3)

88.- Torres-Fernández, O. (2006). *La técnica de impregnación argéntica de Golgi. Conmemoración del centenario del premio nobel de Medicina (1906) compartido por camilo Golgi y Santiago Ramón y Cajal.* Biomédica, vol. 26 (4), 498-508.

89.- Valdez, P., Ramírez, C., García, A. y Talamares, J. (2008). *Los cambios de la atención a lo largo del día.* Revista Ciencia. Pp. 14-23 https://www.amc.edu.mx/revistaciencia/images/revista/

90.- Valdés, V. A. (2014). *Neurotransmisores y el impulso nervioso.* Universidad Marista de Guadalajara. 1-12. https://www.researchgate.net/publication/327219439_Neurotransmisores_y_el_impulso_nervioso

91.- Walter, L. y Arias, G. (2018). *La frenología y sus implicacancias: un poco de historia sobre un tema olvidado.* Rev. Chil. Neuro-Psiquiat, vol. 56 (1), 36-45.