



Flores Herrera O, Riveros Rosas H, Sosa Peinado A, Vázquez Contreras E (eds). **Mensaje Bioquímico, Vol XXVII**. Depto Bioquímica, Fac Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Cd Universitaria, México, DF, MÉXICO. (2003).

(<http://bq.unam.mx/mensajebioquimico>)

(ISSN-0188-137X)

NEUROBIOLOGÍA DE LA TOMA DE DECISIONES

Ranulfo Romo

Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México
04510 México, D.F. México

rromo@ifc.unam.mx

RESUMEN

Estudios recientes que combinan experimentos psicofísicos y neurofisiológicos del comportamiento de monos, han revelado nuevos aspectos de la participación de múltiples áreas de la corteza cerebral, en la resolución de una tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles. En particular, estos estudios han explorado cómo los códigos neurales se relacionan con la percepción, la memoria de trabajo y la toma de decisiones. La corteza somatosensorial primaria provee de información sensorial a regiones más centrales de la corteza cerebral; donde se combinan la información sensorial retenida en la memoria de trabajo con la información sensorial reciente, de tal manera que una comparación entre ellas se encamina hacia una decisión. Al parecer, éste es un proceso ampliamente distribuido que avanza en forma continua por un espectro sensoriomotor.

INTRODUCCIÓN

El problema de la codificación neural ha estimulado numerosas investigaciones en neurofisiología. La creencia que subyace a estos trabajos, es que el entendimiento de las representaciones neurales de los estímulos sensoriales en las etapas tempranas del procesamiento, es una de las claves para entender la percepción sensorial. Las investigaciones sobre este problema, han mostrado cómo la actividad neural representa los parámetros físicos de los estímulos sensoriales, tanto en la periferia como en las áreas sensoriales primarias de la corteza cerebral. Estos hallazgos han preparado el camino para nuevas interrogantes, más bien relacionadas con el procesamiento cognoscitivo. Por ejemplo, ¿cómo se relacionan las representaciones neurales de los estímulos sensoriales con la toma de decisiones? Para entender la dinámica neuronal de la toma de decisiones, necesitamos conocer, primero, cómo se codifican los atributos físicos de los estímulos sensoriales en que se basa la decisión; éste es un eslabón crucial. Uno de los principales retos de este estudio, sin embargo, es que incluso las tareas cognoscitivas más simples, involucran múltiples regiones de la corteza cerebral, cada una de las cuales quizá proporcione información sensorial de manera distinta, o se combine con otros tipos de señales almacenadas que representan, digamos, experiencias del pasado o acciones futuras. Los estudios recientes que combinan experimentos psicofísicos y neurofisiológicos de la conducta de monos han arrojado nuevos datos sobre este problema. En particular, hemos explorado cómo los códigos neurales se relacionan con la percepción y la toma de decisiones en el sistema somatosensorial. Nuestro trabajo ha consistido en estudiar una tarea cognoscitiva no trivial (la discriminación sensorial) usando estímulos muy simplificados que permiten examinar la actividad neural de diversas áreas de la corteza cerebral durante un mismo acto conductual. La propuesta es que si podemos identificar la codificación de los estímulos sensoriales, entonces la determinación de los papeles funcionales propios de estas áreas debe ser menos difícil.

CONDICIONES ÓPTIMAS PARA EXPLORAR LOS CÓDIGOS NEURALES

En la actualidad, son relativamente comunes los experimentos que combinan registros neurofisiológicos con mediciones psicofísicas. Mountcastle y sus colaboradores fueron pioneros en esta investigación cuando hicieron una serie de importantes observaciones en una submodalidad sensorial conocida como la sensación de *flutter* (1, 2, 3). La sensación de *flutter* es producida cuando un sujeto toca un objeto que vibra a una frecuencia entre aproximadamente 5 y 50 Hz. Mountcastle y colaboradores mostraron que esta vibración es mediada principalmente por los mecanorreceptores cutáneos de adaptación rápida (AR) (1, 3). Encontraron que los humanos y los monos tienen la misma capacidad para detectar y discriminar las frecuencias de las vibraciones mecánicas que se aplican a sus manos (3, 4, 5). También intentaron determinar cómo se relaciona la actividad neural desencadenada por el estímulo vibratorio con el desempeño psicofísico (3, 5). En la tarea de discriminación (5), los animales tenían que reportar si la frecuencia de un estímulo de comparación era más baja o más alta que la de un estímulo base aplicado unos segundos antes (Figura 1).

En principio, esta tarea puede conceptualizarse como una cadena de operaciones neurales o de pasos cognoscitivos: codificar la frecuencia del primer estímulo, conservarla en la memoria de trabajo, codificar la segunda frecuencia, compararla con la huella en la memoria de trabajo que dejó el primero, y comunicar el resultado de la comparación al aparato motor. Como un modelo del procesamiento sensorial en el cerebro, la tarea vibrotáctil tiene varias ventajas (6):

no sólo actúan de manera parecida los humanos y los monos, sino los elementos que se desean comparar se extienden en el tiempo y siempre activan la misma, bien definida, población de receptores primarios (2, 3, 7, 8, 9), de modo que se elimina en buena medida el análisis de las variaciones espaciales. Aunque sin duda, la integración espacial-temporal de la información táctil es un problema interesante (10, 11, 12), complica considerablemente los códigos neurales (13, 14, 15, 16) sin necesariamente añadir algún elemento esencial a la memoria o a los pasos de la toma de decisiones de un proceso de discriminación. Sin embargo, para que la tarea vibrotáctil sea un modelo útil es esencial que ésta genere una secuencia confiable de eventos cognoscitivos como el que acabamos de mencionar. ¿Cómo sabemos que esto es cierto?

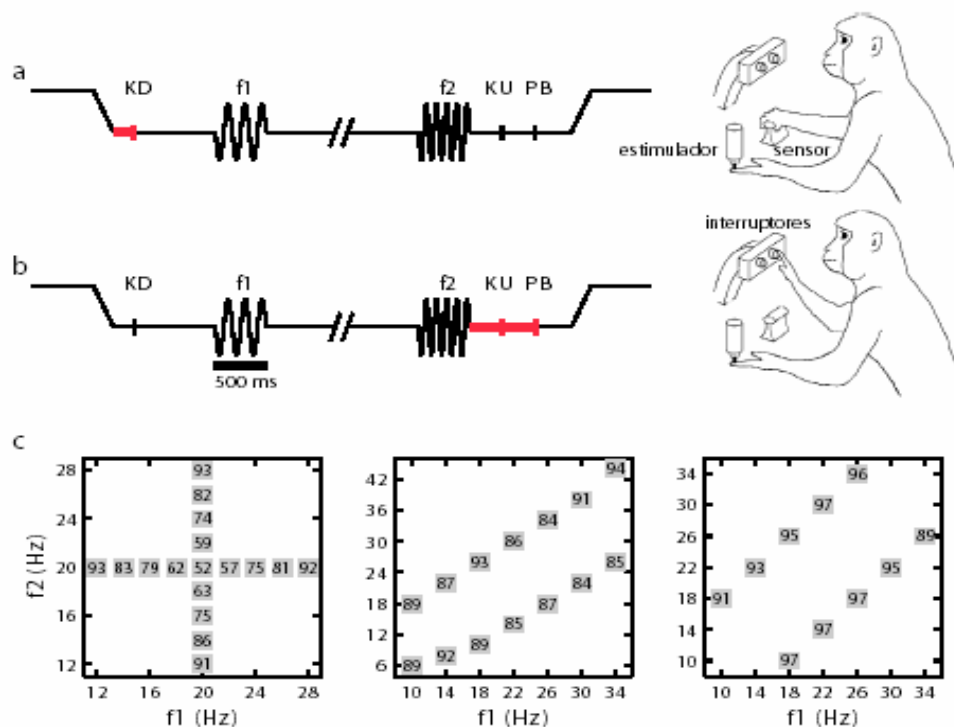


Figura 1. La tarea de discriminación vibrotáctil. a, b, La secuencia de eventos durante los ensayos de discriminación. Se baja la punta de prueba hasta presionar la yema del dedo de un dígito de la mano a la que se restringe el movimiento; el mono coloca su mano libre sobre un sensor inamovible (a, línea roja; KD); la punta de prueba oscila verticalmente a la frecuencia de estimulación base (f_1); después de un lapso de tiempo entre f_1 y f_2 , se aplica una segunda vibración mecánica a la frecuencia de comparación (f_2); el mono suelta el sensor (b, línea roja KU) y presiona el botón medial o lateral (b, línea roja; PB) para indicar si la frecuencia de comparación fue más baja o más alta que la de base. c, Los conjuntos de estímulos usados en las sesiones. Cada caja indica un par de frecuencias de base/comparación, con números en su interior que indican el porcentaje general de discriminaciones correctas. Se usaron los conjuntos de estímulos mostrados para determinar los umbrales de discriminación (izquierda), para estudiar la memoria de trabajo (centro), y los procesos de comparación (derecha) durante la tarea. A menudo se usaron los tres conjuntos durante la sesión.

Un paso crucial consiste en escudriñar el aspecto psicofísico (17). Es importante notar que en el paradigma original, la frecuencia base no varió de un ensayo a otro durante una misma serie de ensayos (5). Cuando volvimos a estudiar la tarea de discriminación vibrotáctil, encontramos que el paradigma era ambiguo: cuando se mantiene constante la frecuencia del estímulo base, se puede resolver la tarea al comparar los dos estímulos, o bien al clasificar el segundo estímulo como “alto” o “bajo”, sin referencia alguna al estímulo base. ¿Qué fue, en efecto, lo que los monos hacían? Al mantener la frecuencia base constante por largas series de ensayos, como se hizo originalmente, los umbrales de discriminación medidos fueron parecidos a los que se habían reportado anteriormente. Si los monos realmente estaban discriminando la diferencia de frecuencia entre los dos estímulos, entonces también serían capaces de hacerlo aunque se cambiara la frecuencia base de un ensayo a otro. Empero, esto no fue el caso, pues su desempeño cayó al nivel del azar (18). Parecía que los monos prestaban atención sólo al segundo estímulo, el cual clasificaban como bajo o alto con respecto a un referente interno, quizá la frecuencia base utilizada durante el periodo de entrenamiento. Para probar esta posibilidad, en series de ensayos por separado, el estímulo base fue eliminado y en cada ensayo se aplicó un solo estímulo. En esta nueva condición (18), se premiaba a los monos cuando clasificaban correctamente la frecuencia del estímulo por estar más baja o más alta que una referencia arbitraria (20, 30 o 40 Hz), la cual se mantuvo constante durante la sesión de discriminación. Los monos tuvieron que determinar la referencia usando el método de ensayo y error, pero aprendieron esta tarea rápidamente, y las curvas psicométricas tomadas en estas circunstancias (18) resultaron casi idénticas a las que se midieron durante la tarea de discriminación “clásica”.

Para estudiar la discriminación, los monos fueron re-entrenados utilizando múltiples pares de frecuencias de base y de comparación (18). La clave consistió en variar la frecuencia base en cada ensayo, pero de tal manera que cada una podía ser seguida por una frecuencia de comparación más alta o más baja (Figura 1c). Así, los sujetos fueron obligados a comparar las dos frecuencias. Después del re-entrenamiento, que duró varios meses, el desempeño en esta situación resultó similar al de la tarea de discriminación “clásica”. Con base en estos resultados, parece casi seguro que los animales realmente aprendieron a discriminar entre las frecuencias durante una serie de ensayos.

La lección aquí es que, aunque los monos quizá aprenden a discriminar, también son capaces de desarrollar estrategias alternativas para resolver una tarea (19). En particular, en la tarea de discriminación vibrotáctil diseñada por Mountcastle y colaboradores (5), los monos tienden a *no* comparar los dos estímulos en cada ensayo. En su lugar, clasifican el segundo estímulo, posiblemente después de establecer los límites de cada categoría en los primeros ensayos de la serie (18). Cuando suponemos que los animales están discriminando, no debemos subestimar este problema, independientemente de la modalidad sensorial (20, 21).

Aunque ésta parezca una observación sencilla, quizá refleje los efectos de mecanismos fundamentalmente diferentes. Consideremos, por ejemplo, una tarea que incluye variaciones en un solo elemento durante varios ensayos. Para identificar o clasificar un estímulo sensorial, es preciso compararlo con un referente almacenado en la memoria de largo plazo. Sin embargo, no está claro cómo el proceso de comparación podría estudiarse en esta situación. ¿Cómo se recupera la información guardada en la memoria de largo plazo para poderla comparar con un evento sensorial? ¿Dónde se almacena esta información, y cómo difiere de la actividad original evocada sensorialmente? En contraste, en las tareas de discriminación en que se aplican los dos

estímulos secuencialmente en cada ensayo, se hace una comparación con la huella dejada en la memoria de corto plazo por el primer estímulo. Esto significa que si podemos identificar la correlación neural del componente de la memoria de trabajo, podría ser estudiado la comparación o los mecanismos de la toma de decisiones subyacentes al desempeño de la tarea. En efecto, dicha correlación neural ha sido reportada recientemente (22). Antes de entrar en esta materia, empero, primero debemos discutir cómo se codifican los estímulos vibrotáctiles.

CODIFICACIÓN NEURAL DE LOS ESTÍMULOS VIBROTÁCTILES

¿Cómo se representa neuronalmente la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles? ¿Es la actividad neural desencadenada por estos estímulos, la que transmite la información sobre su frecuencia?, ¿Reflejan las fluctuaciones en estos códigos neurales fluctuaciones en el comportamiento? Estas interrogantes han provocado una discusión concerniente a la función de la frecuencia de disparo de las neuronas, como una forma de codificación de la información sensorial; un tema amplio que se debate intensamente en el contexto de varios sistemas sensoriales (23, 24, 25). Los primeros trabajos (1, 2, 3) mostraron que al estimular las fibras nerviosas aferentes primarias AR mediante trenes de estímulos vibrotáctiles, había cierta probabilidad de que dispararan en cada ciclo y que cuando lo hacían, el pico de actividad evocado ocurriera en una fase de la onda senoidal. Esto sucede con un alto grado de precisión, del orden de una milésima de segundo. En general, las poblaciones de aferentes primarias son capaces de representar complejos patrones espacio-temporales con una alta fidelidad (26, 27). También se mostró, que a diferencia de las respuestas de otras fibras que son activadas mediante frecuencias más altas, el índice de disparo de los receptores AR —es decir, la cantidad promedio de potenciales de acción evocada durante un número de ciclos determinado— mostró poca modulación en función de la frecuencia del estímulo. Esto condujo a la idea de que, debido a que el índice de disparo no llevaba información sobre la frecuencia, alguna estructura más central tendría que extraer dicha información mediante la lectura de los intervalos entre los disparos de las aferentes. La posibilidad de que las neuronas de la corteza cerebral fueran sensibles a pequeñas diferencias de tiempo entre los intervalos de disparo era muy atractiva (2, 28, 29). Trabajos teóricos han indicado su factibilidad. Experimentos adicionales sugirieron que el supuesto mecanismo sensible al tiempo entre los intervalos de disparo debió ubicarse en algún sitio más central que la corteza somatosensorial primaria (S1), ya que en esta área, las características de las neuronas activadas por la vibración eran parecidas a las de las aferentes primarias: es decir, de adaptación rápida con poca modulación del índice de disparo como una función de la frecuencia y, aunque sus disparos no estaban tan claramente relacionados con la fase del estímulo como los de la periferia, aún mostraba un alto grado de exactitud temporal (2, 28, 29). Se puede apreciar esto en la Figura 2a.

A pesar de algunas observaciones (7), estos resultados permanecieron algunos años sin ser cuestionados. Sin embargo, trabajos más recientes (30) han mostrado que variaciones en el índice de disparo sí ocurren al nivel de S1 durante la tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles, y que transmiten información sobre la frecuencia del estímulo. Esto es lo que sabemos.

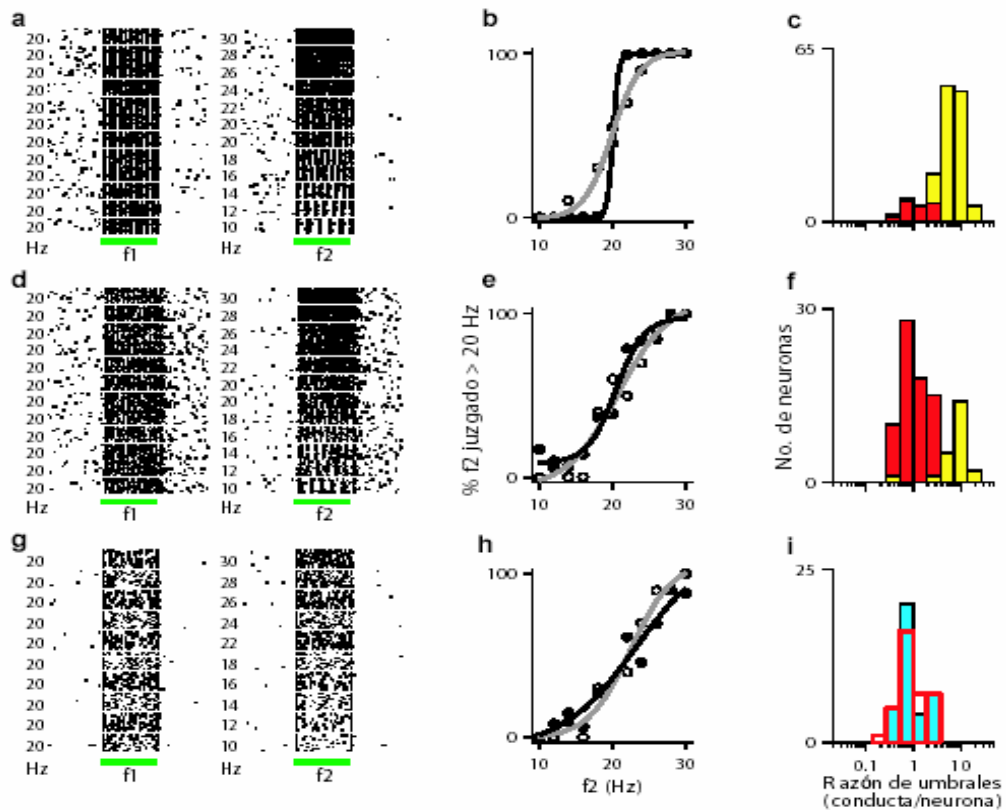


Figura 2. La comparación entre la actividad de las neuronas de la corteza somatosensorial primaria (S1) y el desempeño psicofísico. **a, d, g,** Respuestas de tres neuronas del área 1 de S1 registradas durante la discriminación. Cada línea representa un ensayo y cada punto un potencial de acción. Los ensayos fueron aplicados al azar. Las líneas verdes indican los periodos de estimulación; indicando la primera (f1) y segunda (f2) frecuencia de estimulación. **a,** Respuestas que muestran poca modulación del índice de frecuencia de disparo, pero reflejan fielmente la periodicidad de los estímulos. **d,** Respuestas que reflejan un fuerte modulación del índice de disparo, pero poca capacidad para replicar la regularidad de los estímulos periódicos. **g,** Respuestas a los estímulos aperiódicos. **b, e, h,** Las curvas psicométricas y neurométricas. El eje 'y' representa el porcentaje de ensayos donde se indicó que f2 era mayor que f1, cuando f1 era de 20 Hz. Los círculos abiertos y las curvas grises corresponden al desempeño del mono. Los círculos rellenos y las curvas negras indican el desempeño de un observador ideal que basaba sus decisiones en las respuestas de una sola neurona. Las líneas continuas son ajustes sigmoideales a los datos; el umbral de discriminación es inversamente proporcional a la inclinación máxima de la curva. **b,** El desempeño del observador ideal basado en la periodicidad de la neurona en **a.** **e, h,** El desempeño del observador ideal basado en los índices de disparo de las neuronas en **d** y **g,** respectivamente. **c, f, g,** El número de neuronas S1 que tienen las proporciones de umbral indicadas. En **c** y **f,** los umbrales neurométricos basados en la periodicidad del tren de espigas (barras amarillas) fueron mucho más pequeños que los que se basaron en la modulación promedio del índice de disparo (barras rojas) correspondientes a los umbrales conductuales. **i,** Las proporciones de umbral basadas en los índices promedio de disparo evocados por los estímulos aperiódicos (barras azul cian) fueron parecidas a las que se obtuvieron con los estímulos periódicos (barras abiertas). (Reproducido de 42).

Primero, ¿cómo cambian los índices de disparo de las neuronas de S1 durante la discriminación vibrotáctil?. En el rango de discriminación (5-50 Hz), las respuestas promedio de disparo incrementan monótonamente de acuerdo con la frecuencia del estímulo (30), y pueden ser descritas razonablemente bien como funciones lineales. Por ejemplo, durante el primer periodo de estimulación, el índice de disparo = $a_1 \times f_1 + b$, donde f_1 es la frecuencia base y b y a_1 son constantes. El coeficiente a_1 representa la pendiente de la función índice de disparo-vs-frecuencia, y mide que tan fuertemente una neurona varía su frecuencia de disparo en función de los cambios de la frecuencia del estímulo. En S1, la gran mayoría de los gradientes son positivos, y muchas se aproximan a cero (30). Esto significa que los índices de disparo de las neuronas de S1 normalmente aumentan cuando se incrementa la frecuencia del estímulo (28, 5, 29), y que sólo una fracción de todas las neuronas que responden muestran una pronunciada modulación de frecuencia. Esto quizá explique por qué estudios anteriores, basados en muestras pequeñas o con un limitado rango de frecuencia, no detectaron variaciones significativas en el índice de disparo de las neuronas de S1. La Figura 5a muestra las distribuciones de los gradientes derivadas de las respuestas de las neuronas de S1; los dos valores — a_1 y a_2 — indican qué tan fuertemente las neuronas son moduladas en su frecuencia de disparo por las frecuencias base y comparación, respectivamente (véase el pie de figura). Para tener una idea de la fuerza de la modulación, un valor de 1 (muy típico) significa que el índice de disparo de la neurona aumenta en 1 unidad el potencial de acción por un incremento de la frecuencia de 1 Hz.

Segundo, ¿cómo cambian los índices de disparo de las neuronas localizadas centralmente a S1? En la Figura 5a, la actividad en S1 es fácil de interpretar: las neuronas responden a f_1 durante el primer periodo de estimulación y a f_2 en el segundo periodo de estimulación (30, 31). Empero, las áreas más centrales muestran patrones más complejos (véase abajo). Variaciones parecidas en el índice de disparo también son observadas en las neuronas del área somatosensorial secundaria (S2), la cual recibe proyecciones directas desde S1 (32, 33, 34). Sin embargo, hay algunas diferencias entre la actividad de las neuronas de S1 y de S2. Respecto del código neural de frecuencia, sobresalen dos de ellas. Primero, casi la mitad de las neuronas en S2 (cerca del 40%) tienen gradientes negativos (Figura 5b). Estas unidades reducen sus índices de disparo como función de los incrementos en la frecuencia de estimulación, con una dependencia que es, una vez más, aproximadamente lineal (30, 31). Todas las áreas centrales a S1 que se han examinado hasta ahora y que son activadas durante la discriminación vibrotáctil muestran respuestas monótonas parecidas y con proporciones similares de neuronas que muestran gradientes positivos y negativos (22, 30, 31, 35). La Figura 4c muestra las respuestas de una neurona de S2 que reaccionó con mayor intensidad a las frecuencias bajas del estímulo. Es interesante hacer notar que se han observado en S2 poblaciones de neuronas con gradientes positivas y negativas en trabajos donde se utilizaron otros estímulos táctiles. En estos trabajos, también se encontraron neuronas en S1 con gradientes negativos (36, 37). La segunda diferencia importante entre S1 y las áreas subsiguientes, es que estas últimas muestran sólo huellas mínimas de actividad periódica —o quizá nada— a pesar de la periodicidad del estímulo y de las descargas periódicas evocadas en S1 (22, 30, 31, 35).

Tercero, ¿hay alguna indicación de que las modulaciones del índice de disparo de las neuronas de S1, estén relacionadas directamente con la conducta? Hay tres líneas de evidencia que apoyan una representación del índice de disparo promedio. Por una parte, detectamos covariaciones significativas entre las respuestas neuronales y psicofísicas en pruebas sencillas (30), que son consistentes con los estudios en la modalidad visual (38). Esto quiere decir que la

actividad de algunas neuronas de S1 predecía de manera significativa si el mono discriminaría correctamente o incorrectamente en un ensayo. Se observaron covariaciones semejantes pero más pronunciadas también en S2 (30, 31). En contraste, no se encontró ninguna asociación de este tipo entre el tiempo de los intervalos de los disparos —cuantificado de varias maneras— y la conducta (30). En otras palabras, aunque los intervalos entre los disparos evocados (o, más preciso, sus fases en un ciclo senoidal), también fluctuaron de un ensayo a otro, estas variaciones no predecían la conducta del mono. Esto sugiere que el número total de disparos de potenciales de acción por una neurona de S1 durante el periodo de estimulación es más importante que el tiempo exacto en que se disparan los potenciales de acción.

Otra manera de comparar la conducta de un sujeto con la actividad de una neurona consiste en construir una curva neurométrica (39, 40, 41, 42) la cual refleja la conducta psicofísica de un observador ideal que ejecuta la tarea discriminatoria sólo con base en las respuestas a la neurona seleccionada. Este observador ideal utiliza una estrategia óptima para generar sus decisiones, de tal manera que la conducta concreta de un sujeto pueda compararse con la mejor conducta posible con base a la actividad de una sola célula. Las curvas neurométricas pueden construirse a partir de cualquier cantidad considerada como una respuesta (42). Nuestro análisis consistió en calcular dos tipos de curvas neurométricas; una basada en el índice de disparo y otra en la periodicidad (o la diferencia de fase entre los intervalos de los potenciales de acción evocados) de una neurona. Ejemplos de estas curvas son mostrados en las Figuras 2b y 2e. Lo que encontramos fue que las curvas neurométricas basadas en el índice de disparo típicamente correspondieron a los datos conductuales o psicométricos, mientras que las curvas basadas en la periodicidad no; estas últimas típicamente predecían un desempeño mucho más exacto (Figs. 2c, 2f). Esto confirma que, en efecto, el tiempo entre los intervalos de los potenciales de acción de las neuronas de S1 es muy preciso, pero sugiere que esta regularidad no es aprovechada por los circuitos de la corteza, o al menos no en un grado que se aproxima a su plena capacidad. Se llegó a esta misma conclusión mediante un análisis empleando la teoría de la información (30). Finalmente, otra observación adicional también sugiere que las neuronas codifican la frecuencia del estímulo en los índices de disparo. Se basó esta observación en el uso de estímulos aperiódicos, que no generan intervalos regulares entre los potenciales de acción (43, 30). La Figura 2g muestra un ejemplo de los trenes de potenciales de acción evocadas en estas condiciones. Allí, el estímulo consiste en una serie de pulsos mecánicos separados por intervalos al azar, y se define la frecuencia de estímulo como un promedio, basado en el número total de pulsos aplicados durante un lapso fijo de tiempo de estimulación. Aunque esta manipulación eliminó toda regularidad en el tiempo de los intervalos entre los potenciales de acción entre un ensayo y el siguiente, los monos fueron capaces de adaptarse a estos estímulos muy rápidamente, ya que después de unas cuantas pruebas su desempeño alcanzó el mismo nivel de consistencia que con las vibraciones periódicas; un resultado considerado notable. Además, tanto los estímulos periódicos como los aperiódicos suscitaban prácticamente las mismas modulaciones en el índice de disparo y (30), por consiguiente, las correspondientes curvas neurométricas también resultaron parecidas (Figs. 2e, 2h). Lo anterior es consistente con la idea de que en ambos casos la frecuencia del estímulo es codificada mediante un código de índice de disparo promedio.

En resumen, los índices de disparo que varían como funciones de la frecuencia del estímulo son detectados en varias áreas que son activadas durante la tarea —en particular, en S1— y hay evidencia de que estas variaciones en el índice de disparo tienen un impacto significativo en la conducta. Está claro que el cerebro debe poder extraer al menos alguna

información del tiempo tan preciso de los disparos de las neuronas de S1 evocados en la tarea. Por ejemplo, los humanos pueden distinguir fácilmente entre estímulos periódicos y aperiódicos. Sin embargo, no encontramos ninguna pista de que la periodicidad encontrada en S1 contribuya a la discriminación de frecuencia, aunque es difícil descartar esta posibilidad totalmente.

LA BÚSQUEDA DE UNA RELACIÓN CAUSAL ENTRE LA ACTIVIDAD NEURONAL Y LA PERCEPCIÓN

¿Cómo podemos estar seguros que la actividad registrada en alguna área de la corteza está realmente relacionada con la percepción y el comportamiento? La estimulación intracortical constituye una técnica poderosa, capaz de establecer un vínculo causal —y no sólo una correlación— entre la actividad de poblaciones de neuronas y las funciones cognitivas (44, 45, 43, 46, 47). Para la discriminación vibrotáctil, esta estrategia ha producido la evidencia más convincente de que todos los procesos cognitivos de la tarea quizá sean desencadenados directamente por la activación de las neuronas AR de S1, además de permitirnos explorar cuestiones relacionadas al código neural de los estímulos vibratorios.

La Figura 3 resume los resultados de varios experimentos con microestimulación eléctrica (43, 46, 48). Al principio, la idea era variar sólo el estímulo de comparación (Figs. 3a, 3b). Primero, los monos aprendieron a discriminar las frecuencias de dos vibraciones senoidales aplicadas sucesivamente a las yemas de sus dedos. Una vez que dominaban esta tarea, se tomaron registros neurofisiológicos en S1 que permitieron identificar agrupaciones de neuronas AR. La microestimulación se extiende sobre un área de la corteza y activa muchas unidades adyacentes (49). Entonces, una clave para el éxito de los experimentos con microestimulación consiste en ubicar el microelectrodo en el centro de una agrupación de neuronas funcionalmente homogéneas. Afortunadamente, el área 3b de S1 está organizada en módulos de neuronas —o columnas— con propiedades similares (50, 51, 52, 53). Así, tras identificar un conjunto de neuronas AR, el estímulo de comparación fue substituido por la microestimulación en la mitad de los ensayos (Fig. 3a). Los estímulos artificiales consistentes en pulsos periódicos fueron aplicados con las mismas frecuencias de comparación como con los estímulos mecánicos. Los sitios de microestimulación en S1 fueron seleccionados de tal manea que tuvieran neuronas AR con campos receptores en la yema donde la estimulación mecánica es aplicada. De manera notable, los monos discriminaron las señales mecánicas (de base) y eléctricas (de comparación) con perfiles de desempeño indistinguibles de los que se obtuvieron sólo con estímulos naturales (Fig. 3a). Entonces, es probable que las sensaciones inducidas artificialmente fueron muy parecidas a las inducidas por los estímulos vibratorios (43).

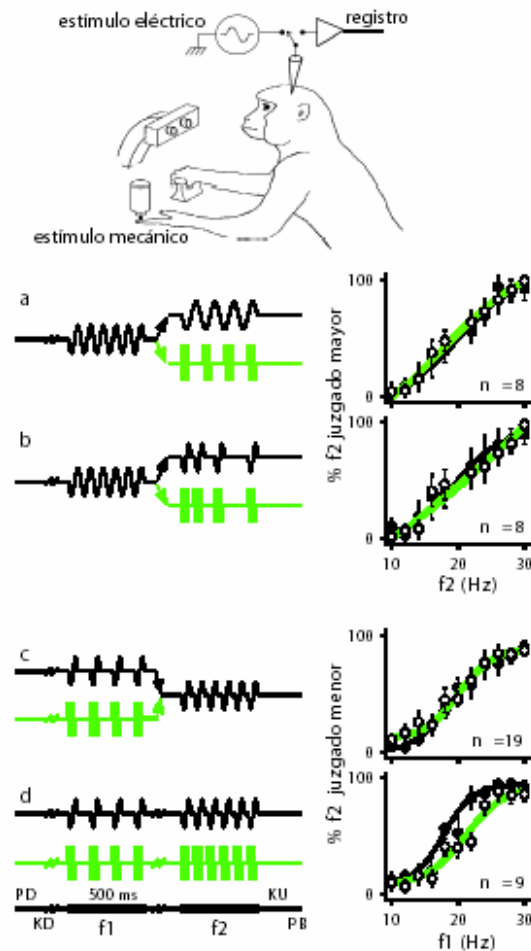


Figura 3. El desempeño psicofísico en la discriminación de frecuencia con estímulos mecánicos naturales aplicados sobre la yema de un dedo, y con estímulos eléctricos artificiales aplicados directamente a las neuronas de S1. Primero, se entrenaron a los monos a comparar dos estímulos mecánicos presentados secuencialmente en las yemas de sus dedos (Fig. 1). Luego, algunos de los estímulos mecánicos fueron reemplazados por trenes de descargas eléctricas microinyectadas en agrupaciones de neuronas AR en el área 3b de S1. Cada descarga consistió en dos pulsos de corriente bifásica (líneas verdes). Las descargas aplicadas fueron de las mismas frecuencias de comparación de los estímulos naturales (líneas negras). En la mitad de los ensayos, los monos compararon dos vibraciones mecánicas aplicadas en la piel; en la otra mitad uno de los estímulos, o ambos, fueron reemplazados por microestimulación. Los dos tipos de ensayos fueron intercalados, y las frecuencias siempre cambiaron de un ensayo a otro. Los diagramas del lado izquierdo muestran los cuatro protocolos usados. Las curvas en el lado derecho muestran el desempeño de los animales para las situaciones ilustradas en el lado izquierdo. Los círculos rellenos y abiertos indican los estímulos mecánicos y eléctricos, respectivamente. Las líneas continuas son ajustes sobre los datos. **a**, Todos los estímulos fueron periódicos, pero el estímulo de comparación podía ser mecánico o eléctrico. **b**, El estímulo base fue periódico y la de comparación aperiódico; el estímulo de comparación podía ser mecánico o eléctrico. **c**, Todos los estímulos fueron periódicos; el estímulo base podía ser mecánico o eléctrico. **d**, Todos los estímulos fueron periódicos; en las pruebas con microestimulación, tanto los estímulos de base como los de comparación fueron artificiales. Los estímulos vibrotáctiles fueron senosoides o trenes de pulsos mecánicos aislados, cada uno de los cuales consistió en pulso senoidal que duró 20 ms. El desempeño de los monos fue casi igual con los estímulos naturales y los artificiales. (Reproducido de 22 y 43).

Se observó un efecto interesante conforme se variaba la intensidad de la corriente de microestimulación (43). A intensidades muy bajas, los monos no detectaron los estímulos artificiales; simplemente siguieron esperando el estímulo. A intensidades intermedias, los monos detectaron los estímulos —es decir, reaccionaron y presionaron un botón con el cual reportan la discriminación— pero su comportamiento psicofísico sólo alcanzó el nivel del azar, como si lograban detectar la presencia pero no la frecuencia de los estímulos artificiales. A intensidades más altas, los animales discriminaron normalmente. Estas transiciones son paralelas a las que se observaron al aumentar paulatinamente la amplitud de las vibraciones mecánicas; hay un 'intervalo atonal' donde los monos detectan los estímulos pero no pueden determinar la frecuencia.

Por el diseño de la tarea de discriminación, se compara el segundo estímulo con la huella en memoria del primero (18). Habiendo mostrado que los monos podían usar un estímulo artificial durante la comparación, nos preguntamos si serían capaces de memorizar y usar un estímulo eléctrico aplicado durante el periodo base. En este caso, en la mitad de los ensayos el estímulo base consistió de una microestimulación eléctrica a una frecuencia igual a f_1 (Fig. 3c). De nuevo, la corriente eléctrica fue inyectada en neuronas tipo AR (46). Los pares de frecuencia y la secuencia de los eventos durante esta tarea fueron los mismos que en los experimentos anteriores con estímulos naturales. Enfatizamos este punto porque el cuidadoso diseño de los conjuntos de estímulos fue particularmente importante aquí, para asegurar que los monos prestaran atención al estímulo base y lo guardaran en su memoria de trabajo. Nuevamente, su conducta psicofísica resultó indistinguible de la que se observó al usar sólo estímulos naturales (Fig. 3c), lo que muestra que las señales evocadas por los estímulos tanto mecánicos como artificiales podían guardarse en la memoria y luego recuperarse con casi la misma fidelidad (46). Finalmente, investigamos si los monos podían desempeñar toda la tarea con base en la aplicación de estímulos puramente artificiales. En la mayoría de las sesiones en que los dos estímulos mecánicos fueron reemplazados por patrones de microestimulación, los monos fueron capaces de alcanzar niveles de discriminación cercanas a los que se obtuvieron al aplicar estímulos mecánicos a las yemas de sus dedos (Fig. 3d). Esto demuestra que la activación de las neuronas AR es suficiente para generar todos los procesos cognoscitivos implicados en la tarea, con sólo un ligero descenso en el desempeño (46).

Cabe señalar dos observaciones adicionales que surgen de estos experimentos. Primero, los experimentos con aferentes primarias habían demostrado que la sensación de vibración es mediada específicamente por las fibras AR (3, 7, 9), pero era más difícil probar esto al nivel de S1. Cuando se aplicó la microestimulación a agrupaciones de neuronas identificadas como de adaptación lenta (AS), los monos apenas podían discriminar o, de hecho, no lograban hacerlo. Conforme se recorrió el electrodo hacia el borde entre las agrupaciones de neuronas AS y AR, el desempeño se mejoraba ligeramente, llegando a su usual grado de exactitud cuando las propiedades AR se hicieron más evidentes en los registros (46). Esto demuestra que las unidades AR y AS, están funcionalmente segregadas en la corteza primaria, confirmando observaciones anteriores (50, 51, 52, 53). Finalmente, al regresar a la cuestión de si la periodicidad es crucial para discriminar la frecuencia, aplicamos patrones de microestimulación aperiódicas que imitaron las series de pulsos mecánicos al azar mencionados arriba (Fig. 3b). Se usaron las mismas frecuencias medias en estas condiciones —20 Hz aún correspondían a 10 descargas aplicadas en 500 ms— pero los pulsos fueron separados por intervalos de tiempo al azar. Todo lo demás siguió igual que antes, alternando pruebas mecánicas y de estimulación, como muestra la Figura 3b. Desde las primeras pruebas, los animales pudieron discriminar tanto

las señales aperiódicas mecánicas como las eléctricas, y con casi el mismo nivel de desempeño que alcanzaron en las pruebas con vibraciones periódicas naturales (43).

Salvo la pequeña disminución en el desempeño notada cuando usamos la estimulación puramente artificial (Fig. 4d), todos los experimentos con microestimulación resultaron plenamente consistentes con la fisiología de S1, y refuerza la idea de que la actividad provocada en las neuronas AR en S1, inician la serie de eventos que conducen a la discriminación de la vibración.

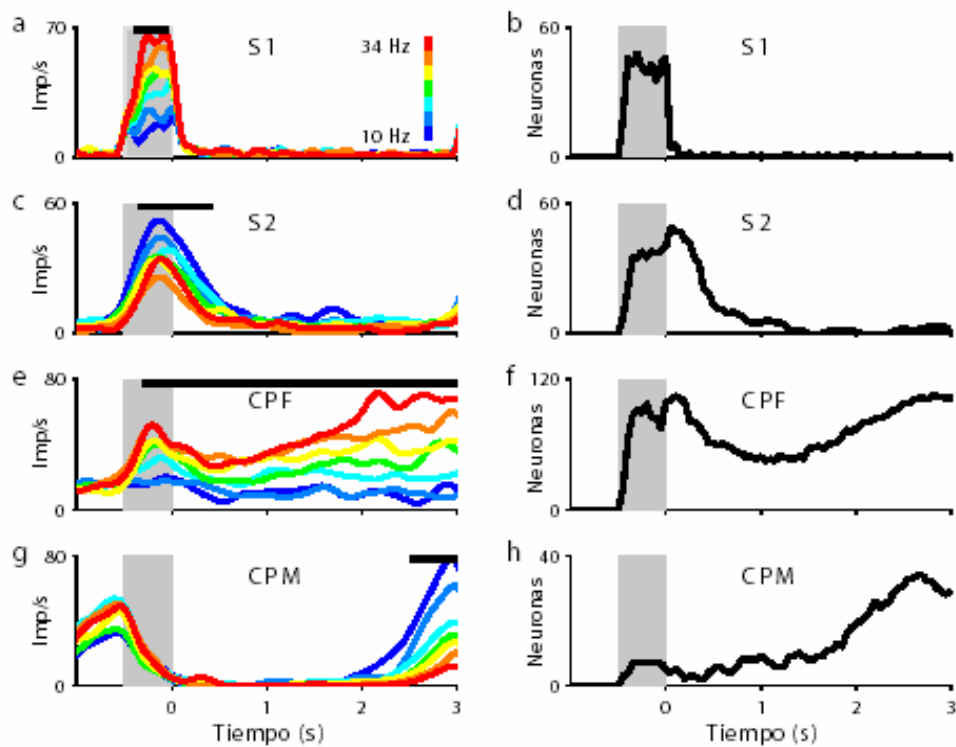


Figura 4. Las respuestas neuronales observadas durante el lapso de tiempo entre f1 y f2 en cuatro áreas corticales. **a, c, e y g.** Funciones de densidad de espigas de cuatro neuronas. Las barras oscuras arriba de cada gráfica indican los periodos en que el índice de disparo de la neurona contenía una señal monótona significativa ($P < 0.01$) acerca del estímulo base. Se usa la intensidad del color para organizar las respuestas según la frecuencia base, como indica el gradiente de la escala. **a, y e,** Estas neuronas dispararon más fuertemente con frecuencias altas. **c y g,** Estas neuronas dispararon más fuertemente con frecuencias bajas. **b, d, f y h,** El número de neuronas registradas que mantuvieron una señal significativa sobre el estímulo base, para algún periodo durante el lapso de tiempo entre f1 y f2; sólo se incluyen los datos recolectados en ensayos con lapso de tiempo fijo de 3 s entre f1 y f2. S1, corteza somatosensorial primaria; S2, corteza somatosensorial secundaria; CPM, corteza premotora medial; CPF, corteza prefrontal.

LA ACTIVIDAD SENSORIAL VS. LA MNEMÓNICA RELATIVA A LA MEMORIA

Una de las características claves de la tarea vibrotáctil es que se requiere el almacenamiento a corto plazo de la información del primer estímulo. Pero, ¿dónde y cómo ocurre esto?. Hasta ahora, la correlación neural (22) más clara del componente de la memoria de trabajo de esta tarea se ha encontrado en la corteza prefrontal (CPF), un área asociada en varios paradigmas con la memoria de trabajo (54, 55, 56, 57, 58). La convexidad inferior de la CPF contiene neuronas que aumentan su actividad según la frecuencia del primer estímulo durante el lapso de tiempo entre el estímulo base (f_1) y el estímulo de comparación (f_2). Al igual que en S2 (30, 31), la dependencia del índice de disparo en la frecuencia base es monótona; poco menos de la mitad de las neuronas tienen gradientes negativos (disparan con mayor intensidad con frecuencias bajas de estimulación), mientras que el resto tiene gradientes positivos (disparan más fuertemente con frecuencias altas de estimulación (22); Fig. 5c). La Figura 4e muestra un ejemplo en forma de una gráfica que representa la media del índice de disparo de una neurona que prefiere frecuencias altas como una función de tiempo para varias frecuencias base.

Esta representación mnemónica no es estática, ya que la intensidad de la actividad persistente varía durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 (22). Esto se observa de dos maneras. Primero, no todas las neuronas son activadas al mismo tiempo; algunas simplemente prolongan las respuestas evocadas durante el estímulo base hacia el inicio del lapso de tiempo entre f_1 y f_2 , para luego quedar inactivas antes de la comparación (neuronas tempranas); otras hacen lo contrario: están inactivas al inicio, pero aumentan su actividad hacia el final del lapso de tiempo entre f_1 y f_2 (neuronas tardías); aunque algunas otras —como la de la Figura 4e— abarcan todo el intervalo entre los estímulos (neuronas persistentes).

Como resultado de esta diversidad, el número total de neuronas activadas cambia con el tiempo, como lo muestra la Figura 4f. En todos estos casos, el índice de disparo depende de la frecuencia base, como lo indica la separación entre las huellas en la Figura 4e. Desde la perspectiva de una sola neurona, la representación de frecuencia es claramente dinámica, porque el grado de separación —la fuerza de la señal, cuantificada por la magnitud del coeficiente a_1 — cambia con el tiempo. El segundo fenómeno que enfatiza la flexibilidad de la actividad de la CPF es su capacidad de adaptarse a cambios en la duración del lapso de tiempo entre f_1 y f_2 . Cuando se incrementa el intervalo entre los estímulos de 3 a 6 s, los perfiles de activación de las neuronas tardías cambian en forma proporcional a ese lapso. Por lo tanto, estas unidades siempre empiezan a disparar hacia el final del lapso de tiempo entre f_1 y f_2 , independientemente de su duración. Esto es consistente con observaciones anteriores basadas en la utilización de estímulos visuales (59).

Una pregunta clave aquí —especialmente para aquellas unidades que se activan tardíamente durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 — es si la actividad persistente codifica, en efecto, f_1 o si más bien refleja la actividad preparatoria relacionada con la inminente conducta motora. Esta cuestión entra en escena siempre que existe una actividad sostenida que está desacoplada hasta cierto punto de los eventos sensoriales o motores; a menudo la actividad registrada durante las tareas con respuestas motoras diferidas puede ser interpretada como sensorial-dependiente o motor-dependiente; es decir, como mnemónica o preparación para el movimiento (54, 60, 61, 62, 58). En la tarea de discriminación vibrotáctil se puede pensar que la actividad graduada está relacionada con la probabilidad de la ejecución de un movimiento específico, digamos hacia el botón izquierdo. Por ejemplo, con el estímulo establecido en la

Figura 1c, izq., esta probabilidad varía monótonamente según f_1 . Esta interpretación parece poco probable (22), sin embargo, porque se observa el mismo repertorio de respuestas graduadas incluso al tratarse de conjuntos de estímulos en los cuales, para cada frecuencia base, la probabilidad de ejecutar un movimiento particular se mantiene constante en 0.5, como en la Figura 1c (centro). Así, la actividad presente entre estímulos en la CPF luce básicamente como una copia, o extensión, de la actividad desencadenada sensorialmente en S2 durante la estimulación; y parece mantener 'en línea' la información de f_1 .

Aunque la CPF muestra la correlación neural más clara de la memoria de trabajo durante la tarea de discriminación vibratoria, casi estamos seguros que no es la única región cortical implicada en esta función; ya que se ha detectado actividad durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 tanto en áreas más cercanas a la periferia como en otras más cercanas de la salida motora. En S2, aproximadamente un tercio de las neuronas que son moduladas significativamente por la frecuencia del estímulo prolongan sus respuestas al menos unos cuantos cientos de milisegundos más allá del final del primer periodo de estimulación (30, 31). La neurona ilustrada en la Figura 4c es un ejemplo. Su respuesta se deteriora a lo largo de una escala de tiempo relativamente larga; lo cual se hace evidente al compararla con la neurona S1 en la Figura 4a. Las Figuras 4b y 4d muestran el mismo contraste al nivel de la población. La mayoría de las neuronas de S2 con actividad sostenida se vuelven inactivas en el primer segundo del lapso de tiempo entre f_1 y f_2 . Estas unidades se parecen a las neuronas tempranas encontradas en la CPF, que también tienen respuestas de relativamente corta duración. Al otro extremo del lapso de tiempo entre f_1 y f_2 , se encontraron respuestas parecidas a las de las neuronas tardías de la CPF, en la corteza premotora medial (CPM), también conocida como las áreas motoras suplementarias y pre-suplementarias (63, 64). Estas unidades también empiezan a disparar hacia el final del lapso de tiempo entre f_1 y f_2 e incrementan su intensidad paulatinamente. Sus índices de disparo son funciones monótonas de f_1 , con gradientes positivas y negativas (Fig. 5d), y su entrada cambia como una función de la duración del lapso de tiempo entre f_1 y f_2 , al igual que en CPF (35). La Figura 4g muestra las respuestas de una neurona CPM que prefiere frecuencias bajas y que mostró actividad en el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 . Como se puede observar en la Figura 4h, algunas neuronas de la CPM están activas durante todo el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 , pero la actividad de la población aumenta más bien hacia el final. La comparación de diferentes áreas (Fig. 5) muestra que, aún cuando cada una parece contar con su propia identidad funcional, hay un traslape importante en los tipos de respuestas encontradas, lo cual posiblemente refleje una cercana interconectividad dinámica entre ellas (65, 66, 67, 68, 69, 70).

Respecto de la organización de las redes de memoria, hay evidencia de la participación de áreas sensoriales primarias (71, 72), tanto en la modalidad visual como en la somatosensorial (73, 74). En particular, un estudio de Harris y colegas (75), es muy relevante para nuestro trabajo porque usaron un paradigma de discriminación vibrotáctil muy parecido al nuestro. Su experimento es sencillo e ingenioso: en diferentes momentos durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 , aplicaron un pulso de estimulación magnética transcranial (TMS) en S1 de sujetos humanos que realizaban la tarea. Estos pulsos interfirieron con la actividad neuronal de S1 durante unos 200 ms. Encontraron que la TMS redujo el desempeño conductual significativamente al aplicarse a S1 en forma contralateral al estímulo y al principio del lapso de tiempo entre f_1 y f_2 (300 o 600 ms después de f_1), pero no tuvo efecto alguno cuando se aplicó más tarde o en S1 ipsilateral. La interpretación es que algo sucede que contribuye a la retención del estímulo en S1 contralateral al inicio del lapso de tiempo entre f_1 y f_2 . Esto ocurre porque S1 es estrictamente contralateral,

mientras que todas las áreas más centrales a S1 tienen campos receptores bilaterales. Por eso, todo efecto lateral se debe a la actividad de S1. Pero, al parecer esto no concuerda con nuestros registros de S1 (30), los cuales no muestran actividad mnemónica significativa (Fig. 5a). Como Harris *et al.* (75) han sugerido, esto podría resultar del sobreentrenamiento de los monos en esta tarea, comparado con los humanos (75). Sin embargo, también contemplamos otra posibilidad: después del estímulo base, es posible que las unidades AR en S1 aumenten o disminuyan sus niveles basales de disparo, o su responsividad, como resultado de la adaptación o de cambios semejantes de excitabilidad. En general, este efecto podría ser muy fuerte, ya que una gran población de neuronas de S1 responde durante la estimulación con aproximadamente la misma intensidad para todos los valores f_1 . Este cambio pequeño y no selectivo en los disparos de muchas neuronas no transmitiría información sobre f_1 , pero podría tener un fuerte impacto funcional sobre las redes de neuronas centrales a S1 (76). Experimentos son necesarios para probar esta hipótesis.

LA EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL PROCESO DE COMPARACIÓN

La componente central de las tareas de discriminación es la comparación de f_2 contra f_1 . Las respuestas observadas durante el periodo de comparación suelen ser complejas, pero en general, reflejan un proceso activo en el cual la actividad neural evocada termina codificando la diferencia f_2-f_1 . Observe que la tarea discriminatoria puede concebirse como un proceso mediante el cual se calcula el signo de esta cantidad. No se observa evidencia de este cálculo en S1, donde las neuronas simplemente responden como funciones de f_2 durante la comparación (Fig. 5a, der.), aunque ya existe en S2 una versión completa del proceso de comparación (30; 31). Para cuantificar la dependencia simultánea de los índices de disparo en f_1 y f_2 , se usó la siguiente ecuación:

$$\text{Índice de disparo} = a_1 x f_1 + a_2 x f_2 + b$$

Donde b es una constante arbitraria, en tanto que a_1 y a_2 son los coeficientes que miden la fuerza con que f_1 y f_2 modulan la respuesta de las neuronas para un periodo determinado. Al transcurrir el periodo de comparación, a_1 y a_2 pueden cambiar. Por ejemplo, si se calculan los coeficientes de a_1 y a_2 para una sola neurona de S2 en diferentes intervalos, se observa lo siguiente (31). Inicialmente, durante los primeros 100 ms aproximadamente, la neurona responde como una función de f_2 ; es decir, en esta ventana sólo el coeficiente a_2 es significativamente diferente a cero. En los siguientes 100 ms, la respuesta desarrolla una dependencia de f_1 , de tal manera que a_1 se vuelve significativo. A los 200-300 ms después del inicio de la estimulación, a_1 y a_2 tienen aproximadamente la misma magnitud, pero signos opuestos, lo cual significa que la neurona está respondiendo como una función de f_2-f_1 . Este ejemplo es relativamente común, pero hay múltiples variantes. Por ejemplo, podría ser que inicialmente sólo el coeficiente a_1 es significativo —la neurona recuerda la frecuencia aplicada tres segundos antes— y la dependencia en f_2 se desarrolla más tarde. Además, algunas neuronas terminan disparando más fuertemente cuando f_2-f_1 es mayor, mientras que otras lo hacen cuando f_1-f_2 es mayor. Además, las neuronas muestran diferentes trayectorias en el espacio de los valores (a_1 , a_2), y algunas sólo responden a f_2 durante todo el periodo (31).

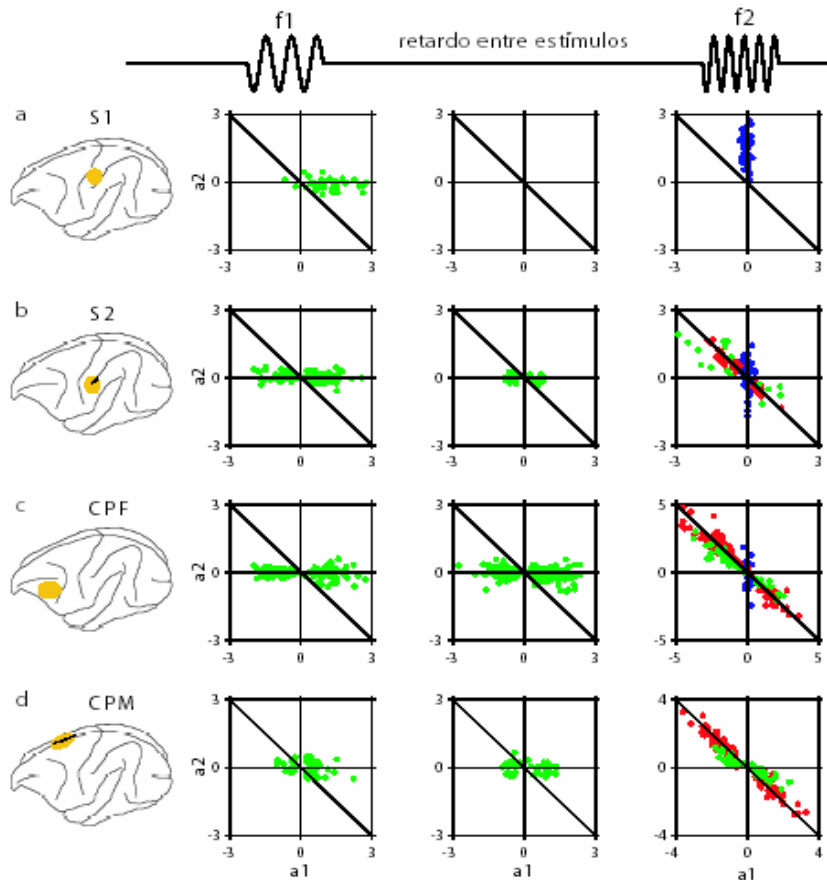


Figura 5. Las dinámicas de población en diferentes áreas corticales durante la tarea de discriminación vibrotáctil. Cada punto representa una sola neurona. Para cada una de ellas, las respuestas fueron adaptadas a la ecuación: $\text{índice de disparo} = a_1x_1 + a_2x_2 + b$. Los coeficientes a_1 y a_2 fueron calculados a partir de las respuestas en diferentes momentos de la tarea. Los puntos que caen en el eje $a_1 = 0$, representan respuestas que dependen sólo de f_2 (puntos azules); los puntos que caen en el eje $a_2 = 0$ representan respuestas que dependen sólo de f_1 (puntos verdes); los puntos que caen en la línea $a_2 = -a_1$ (línea diagonal) representan respuestas que son funciones de $f_2 - f_1$ (puntos rojos). Los datos mostrados fueron significativamente diferentes de (0,0) en al menos uno de los periodos analizados. **a**, Las respuestas en S1 durante el primer periodo de estimulación (f_1 ; izquierda), durante el periodo entre los estímulos (centro), y durante el segundo periodo de estimulación (f_2 ; derecha). Estas neuronas estuvieron activas sólo durante la estimulación, y la mayoría aumentó sus índices al incrementar la frecuencia (a_1 y a_2 positivos). **b**, Las neuronas S2 responden a f_1 (izquierda) y exhiben una actividad modesta pero significativa durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 (centro). Los coeficientes positivos y negativos indican índices que aumentan y decrecen como funciones de la frecuencia, respectivamente. Durante la primera parte de f_2 (derecha), las neuronas pueden tener coeficientes a_1 significativos (puntos verdes) o pueden responder exclusivamente a f_2 (puntos azules), de acuerdo al análisis sobre los primeros 200 ms después del inicio del estímulo. Más tarde, los coeficientes se agrupan alrededor de la línea $a_2 = -a_1$ (puntos rojos), de acuerdo con el análisis sobre los últimos 300 ms antes del final del estímulo. El diagrama del cerebro muestra la región de aproximación a S2, que está oculta en el sulcus lateral. **c**, Datos de CPF. Los coeficientes son calculados como en **b**. **d**, Datos de la CPM. Los coeficientes son calculados como en **b**. (Reproducido de 22, 30, 31, 35, 42).

La Figura 5b (recuadro de la derecha) resume estos resultados aplicando el análisis sobre dos ventanas de tiempo. Los puntos azules y verdes muestran los valores de a_1 y a_2 calculados a partir de las respuestas durante los primeros 200 ms del periodo de comparación (f_2). Los puntos azules corresponden a neuronas que sólo tuvieron una dependencia significativa en f_2 , mientras que los puntos verdes representan las que dependían significativamente de f_1 (independientemente de la sensibilidad a f_2). Está claro que al principio las neuronas S2 respondieron como funciones de f_2 , o que combinaron f_1 y f_2 de varias maneras. Los puntos rojos, en contraste, muestran los valores para a_1 y a_2 calculados a partir de las mismas neuronas, pero utilizando las respuestas de los últimos 300 ms del periodo de comparación; puntos que se agrupan sobre el diagonal $a_2 = -a_1$. Esto significa que en ese momento las neuronas responden como funciones de f_2-f_1 . Así, el repertorio de respuestas en S2 es muy extenso, pero la tendencia general consiste en pasar de codificar f_1 o f_2 hacia la codificación de f_2-f_1 (31).

Este patrón de actividad sugiere que se está combinando las representaciones neurales de f_1 y f_2 con el fin de generar una señal de comparación —la actividad que codifica f_2-f_1 — en que se basa la acción motora usada para indicar el resultado de la discriminación. Si esta interpretación es correcta, las neuronas que codifican la diferencia entre las frecuencias deben ejercer un impacto notable sobre la capacidad de los monos para tomar decisiones (40, 77, 78). Esto fue probado mediante el análisis de los ensayos correctos contra incorrectos y el cálculo, para cada neurona, de un índice que medía la probabilidad de predecir la elección del mono en cualquier ensayo con base en la respuesta de la neurona (31). Estas probabilidades de elección aumentaron a lo largo del periodo de comparación, y los valores más altos fueron generados por las neuronas cuyas respuestas dependieron más fuertemente de f_2-f_1 . Así, consistente con análisis anteriores (30), hubo una asociación cuantificable entre los disparos de una sola neurona y la conducta psicofísica. La fuerza de esta asociación era comparable a la que se reportó en las cortezas prefrontal (79, 80) y en el colículo superior (81), en un paradigma de discriminación de movimiento visual.

Una pregunta central respecto de esta actividad que depende de f_2-f_1 es si esta actividad es producida en las áreas motoras para generar el movimiento que muestra la elección del mono, o si sólo refleja una copia eferente del comando motor asociado. Esto se investigó al medir las latencias de las respuestas de las neuronas de S2 que durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 dependieron de f_2-f_1 , y su comparación con las latencias de las neuronas de la corteza motora primaria (M1) que respondieron de manera distinta durante la tarea (31). Se registraron y analizaron estas neuronas de M1 usando los mismos monos y mediante métodos idénticos. Sus respuestas también pudieron ser entendidas como funciones de f_2-f_1 , porque el signo de esta diferencia determina el movimiento hacia uno u otro de los dos botones, y ambos movimientos generan actividad motora diferenciada. El análisis mostró (82, 83, 84) que las neuronas en S2 disparan significativamente antes que las de M1 (236 ± 21 y 295 ± 20 ms, respectivamente; media \pm DE), con relativamente poco traslape entre las distribuciones de latencia (31).

Por lo tanto, la señal observada en S2 hacia el final del periodo de comparación es consistente con la generación de un proceso que compara f_2 y f_1 mediante el cómputo de la diferencia entre ellas. ¿qué sucede en las otras áreas?

LAS CORRELACIONES NEURALES DE UNA DECISIÓN Y SU EXPRESIÓN MOTORA

S2 no es la única parte de la corteza que muestra los cambios dinámicos que acabamos de comentar. Al igual que el componente de la memoria de trabajo de la tarea, existe un considerable traslape funcional entre las áreas. Esto se puede apreciar al comparar las Figuras 5b-5d (recuadros a la derecha). Unas pocas neuronas en la CPF también responden como funciones de f_2 durante la parte inicial del periodo de comparación (Fig. 5c, puntos azules) y, como comentamos arriba, muchas neuronas de CPF muestran actividad dependiente de f_1 tanto antes del segundo estímulo como a su inicio. La Figura 5c, derecha, muestra que se combina esta información rápidamente con datos de f_2 (recuerda que los puntos azules y verdes fueron computados con base en los primeros 200 ms del periodo de comparación). Al igual que en S2, en la última parte de la comparación las respuestas de las neuronas de CPF llegaron a alinearse con el diagonal $a_2 = -a_1$, consistente con la codificación de f_2 - f_1 . Como lo muestra la figura 5d (derecha), se observa una tendencia similar en la CPM, salvo que aquí las respuestas tempranas parecen acercarse más a la línea $a_2 = -a_1$, que es el caso de S2. La actividad de las neuronas de la CPM durante la tarea ha sido analizada detalladamente, revelando algunas diferencias y similitudes con respecto de las demás estructuras.

Debido a sus proyecciones hacia M1 y a la médula espinal, la CPM ha sido considerada tradicionalmente como una área motora, aunque estudios recientes han demostrado una estrecha participación en procesos que requieren no sólo conducta motora sino que incluyen complejos componentes cognoscitivos, tales como las asociaciones sensorio-motoras, la práctica de memorias motoras y el tiempo de acciones motoras secuenciales (85, 86, 87). Durante la discriminación vibrotáctil, un número significativo de neuronas de la CPM responde al estímulo base (Fig. 5d, izquierda), así que está claro que allí se recibe alguna información sensorial. Al igual que en otras áreas, la dependencia en f_1 es aproximadamente lineal, con gradientes positivas y negativas. Como comentamos arriba, también existe actividad dependiente de f_1 durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 (Fig. 5d, centro), la mayor parte de la cual aumenta de intensidad hacia su parte final (Fig. 4h). Como en S2 y la CPF, las respuestas durante el periodo de comparación llegan a alinearse con el diagonal $a_2 = -a_1$, lo cual indica una dependencia de f_2 - f_1 (Fig. 5d, derecha).

La evolución de la actividad de la CPM que codifica f_2 - f_1 se muestra en un formato distinto en la Figura 6. Los trazos verde y azul corresponden a los números de neuronas con coeficientes a_1 significativos o coeficientes a_2 significativos, respectivamente, como funciones del tiempo. Los trazos rojos (d) indican el número de neuronas con a_1 significativo y/o a_2 significativo, cuyos coeficientes son de magnitud similar pero con signos opuestos. Entonces, si las tres curvas se enciman, quiere decir que todas las neuronas respondían como funciones de f_2 - f_1 . La Figura 6a presenta estas cantidades para las neuronas que tuvieron una actividad significativa durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 , y la Figura 6b las presenta para las neuronas sin actividad en el mismo periodo, que respondieron más fuertemente durante la comparación. La Figura 6c corresponde a las neuronas sin actividad durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 , y que respondieron más fuertemente después de la comparación; es decir, durante el tiempo de reacción. Las señales diferenciales de las neuronas con, y sin, actividad durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 (Figs. 5a y 5b, respectivamente) difirieron en su inicio por unos 40 ms; las neuronas con actividad durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 dispararon primero. Las neuronas que llegaron a su punto máximo después del inicio del periodo de comparación mostraron latencias mayores (Fig. 5c). Mientras que las neuronas con actividad durante el lapso

de tiempo entre f_1 y f_2 parecían combinar activamente la información de f_1 y f_2 , ninguna de las neuronas sin actividad en el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 fueron sensibles sólo a f_1 o a f_2 , de manera que sus respuestas podrían relacionarse con el resultado final del proceso de comparación o bien con el comando motor asociado con los movimientos del brazo (35).

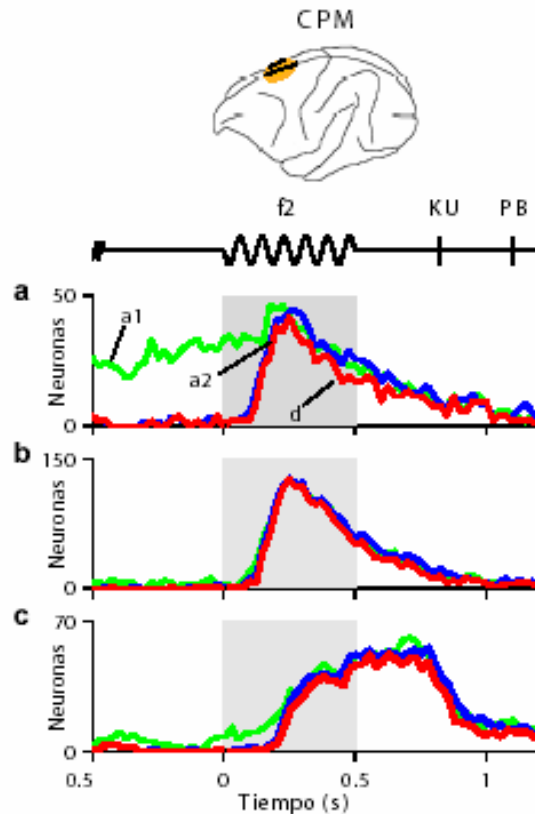


Figura 6. Temporalidad de la actividad diferencial en la CPM. **a**, El número de neuronas con coeficientes a_1 (verde) y a_2 (azul), como funciones del tiempo; d (azul) indica casos en que a_1 y a_2 tuvieron magnitudes similares pero signos opuestos (los puntos cerca del diagonal en la Fig. 5d). **a**, Los datos son de neuronas que mantuvieron una cantidad de información significativa acerca de f_1 durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 . **b**, Igual que en **a**, pero para las neuronas sin actividad significativa durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 y que dispararon más fuertemente en el periodo de comparación. La respuesta diferencial (d) está ligeramente retrasada con respecto a **a**. **c**, Igual que en **b**, pero para las neuronas que dispararon más fuertemente después de la comparación, en el periodo de reacción. La respuesta diferencial (d) está retrasada con respecto a **b**. (Reproducido de 35).

Es difícil distinguir entre estas dos posibilidades, y podría ser que en no existe distinción real entre ellas. Esto lo sugiere un reciente estudio con microestimulación que usa un paradigma de discriminación de estímulos visuales, lo cual revela que en el campo visual, la acumulación de la evidencia sensorial equivale al proceso de preparar una respuesta motora (88). En este experimento los monos determinaron la dirección de estímulos dinámicos de puntos al azar e indicaron sus decisiones al mover sus ojos hacia uno u otro de dos blancos. La percepción del movimiento fue interrumpida por pulsos de microestimulación eléctrica que, sin un estímulo sensorial, desencadenaron movimientos de los ojos hacia un sitio determinado. Durante la discriminación, estos movimientos evocados eléctricamente se desviaron hacia un sitio diferente. La magnitud de la desviación dependió de la fuerza del movimiento y del tiempo de percepción, y reflejó la acumulación de información del movimiento visual. Ya que las desviaciones iban hacia un sitio particular, el grado de acumulación equivalió al grado de actividad motora preparatoria de una población de neuronas que generaba un desplazamiento rápido de la mirada hacia ese sitio (88).

Esta equivalencia es consistente con dos análisis complementarios de la actividad de la CPM en la tarea vibratoria (35). Por una parte, como mencionamos arriba, las unidades con actividad en el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 parecen transportar una señal sensorial. Más importantes aun, parecen reflejar el proceso de comparación en sí, ya que la fuerza de su actividad diferencial varía de manera graduada con $f_2 - f_1$. En otras palabras, estas células codifican no sólo el signo de $f_2 - f_1$ —que equivale a la respuesta motora hacia uno u otro de los dos botones— sino la magnitud de la diferencia entre $f_2 - f_1$. Esto puede apreciarse en la Figura 7. La cantidad en el eje Y representa el índice promedio ROC, que es una medida de la diferencia entre dos conjuntos de respuestas neuronales bajo dos condiciones de interés [$f_2 - f_1$]; por ejemplo, las respuestas a los pares (f_1 , f_2) de (28, 20) y de (12, 20) Hz. Este valor no depende de que una neurona prefiera $f_2 > f_1$ o $f_2 < f_1$, y su escala es tal que 0.5 representa una nula diferencia estadística entre las respuestas. Uno significa respuestas totalmente no traslapadas. Los diferentes trazos en la Figura 7 corresponden a [$f_2 - f_1$] igual a 0 (amarillo), 2, 4 y 8 Hz (rojo). La Figura 7a muestra datos de las neuronas de la CPM con una actividad significativa en el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 (como en la Fig. 6a). La separación de las curvas significa que los índices de disparo son afectados por la magnitud de $f_2 - f_1$, y no por su signo. En otras palabras, la diferencia en la actividad entre las pruebas que resultó en un movimiento del brazo u otro depende de la información sensorial. También es interesante notar que el índice ROC se incrementa mucho antes para grandes diferencias entre f_1 y f_2 . La Figura 6b muestra datos de las neuronas de la CPM sin actividad durante el lapso de tiempo entre f_2 y f_2 (como en la Fig. 6b). Su índice ROC tiene una latencia mucho más larga, y son mucho menos sensibles a la magnitud de $f_2 - f_1$; respondiendo esencialmente a su signo. Estos resultados sugieren una verdadera comparación de f_2 y f_1 en las neuronas con actividad durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 , así como una señal motora o preparatoria en las neuronas sin esta actividad.

Por otra parte, el análisis de los ensayos que el sujeto discriminó erróneamente sugiere una respuesta predominantemente motora (41, 35). La Figura 8 muestra evidencia que apoya esta afirmación (35). Sus respuestas se parecen a las de la Figura 7, para neuronas que tienen —Fig. 8a— y que no tienen —Fig. 8b— una actividad significativa durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 . Se muestran índices de disparo promedio normalizado como funciones del tiempo. Las curvas continuas y punteadas corresponden a discriminaciones correctas e incorrectas, y los trazos naranjas y de color azul cian indican respuestas preferidas y no-preferidas, respectivamente ($f_2 > f_1$ o $f_2 < f_1$, según la neurona). Todos los resultados reflejan diferencias de

± 4 Hz entre f_1 y f_2 . Lo que estas gráficas enseñan es que las respuestas en los ensayos erróneos para la condición correcta son muy parecidas a las respuestas de las pruebas correctas para la condición no-preferida, y *viceversa*. Así, las respuestas asociadas con un determinado movimiento del brazo —digamos, hacia el botón lateral— fueron aproximadamente iguales independientemente de si la discriminación fuera, o no, atinada (35). Esto parecería indicar que la actividad de las neuronas de la CPM codificó la respuesta motora.

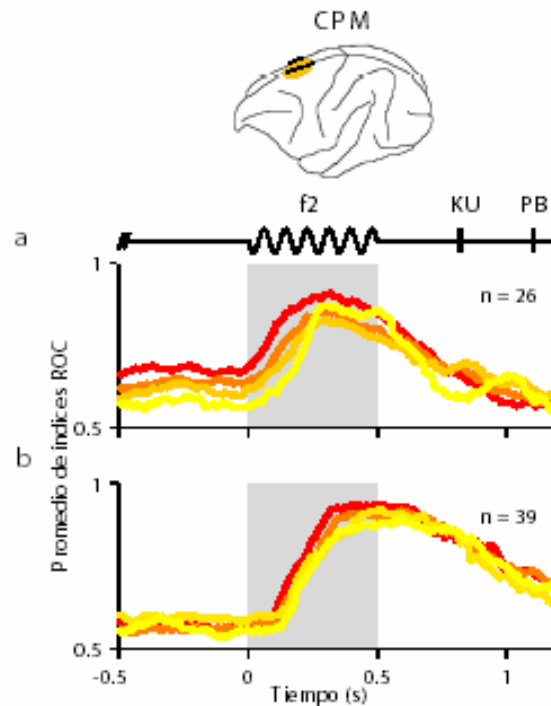


Figura 7. La capacidad discriminatoria de las neuronas de la CPM. Los ejes verticales muestran el índice ROC promedio, para medir la actividad promedio de la respuesta diferencial (es decir, un movimiento del brazo en una dirección o la otra), independientemente de si corresponde a $f_2 > f_1$ o $f_2 < f_1$. Esta cantidad se muestra como una función de tiempo. Las diferencias entre f_1 y f_2 son indicadas por los niveles rojo-a-amarillo, desde 0 Hz (línea amarilla) hasta 2, 4 y 8 Hz (línea roja). Los trazos fueron computados a partir de ensayos con diferentes f_1 pero con un f_2 fijo (Fig. 1c, izq.). **a**, Los índices ROC calculados con base en las neuronas que mantuvieron una señal significativa respecto de f_1 durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 . Note que la actividad diferencial aumenta durante el periodo de comparación (f_2), y que aumenta con mayor anticipación conforme incrementa la diferencia entre f_1 y f_2 . **b**, Los índices ROC para las neuronas MPC que no mantuvieron una señal significativa respecto de f_1 durante el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 . Estas neuronas no muestran índices ROC significativos en el lapso de tiempo entre f_1 y f_2 . La actividad diferencial se desarrolla durante la comparación, pero más tarde que en **a**, y con una magnitud comparable para varias diferencias de frecuencia. (Reproducido de 35).

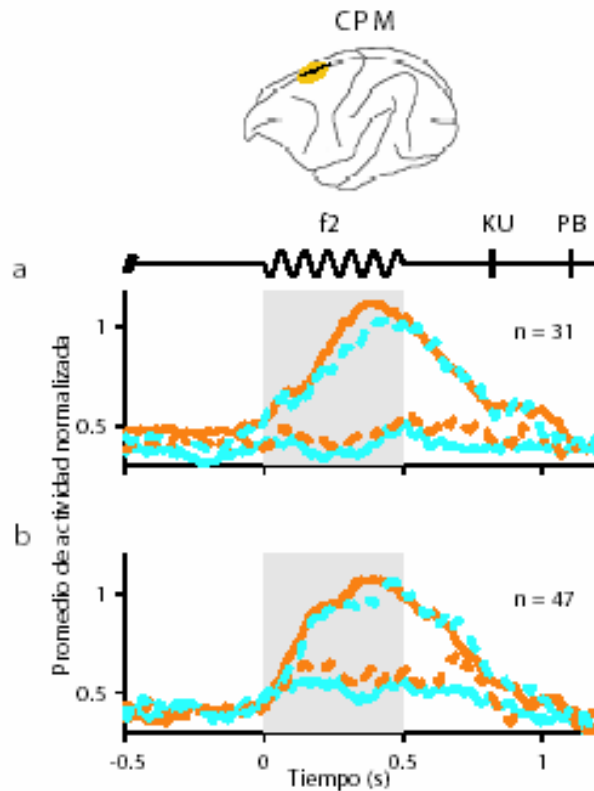


Figura 8. El análisis de ensayos erróneos para las neuronas de la CPM. Las curvas muestran respuestas promedio normalizadas como funciones de tiempo para neuronas con (a) y sin (b) actividad significativa en los lapsos de tiempo entre f_1 y f_2 . Se muestran trazos separados para los ensayos que culminaron en acierto en la condición preferida (línea naranja continua) y no-preferida (línea azul cian continua). Las líneas punteadas corresponden a los ensayos erróneos. La condición preferida es $f_2 > f_1$ o bien $f_2 < f_1$, cualquier de las dos que produce una respuesta más fuerte para una determinada neurona. Los trazos fueron calculados a partir de ensayos con diferencias de 4 Hz entre f_1 y f_2 . La actividad fue normalizada con respecto al índice de disparo más alto. (Reproducido de 35).

Sin embargo, esta interpretación contiene un matiz interesante. Varias neuronas de la CPM fueron examinadas también en un experimento de control en que se usaron los mismos estímulos táctiles —con la misma secuencia de eventos, y pares idénticos de frecuencias— pero se agregó un estímulo visual que indicaba a los monos cuál de los botones era el correcto (35). En esta situación los animales tuvieron que ignorar el estímulo táctil y simplemente seguir el indicador visual. La clave aquí es que el estímulo vibratorio y los movimientos de brazo fueron los mismos que en las pruebas de discriminación normales, pero los procesos cognoscitivos, de la memoria de trabajo y de la comparación de estímulos fueron distintos. Bajo estas condiciones de control, la actividad diferencial desapareció casi por completo. Entonces, la actividad diferencial evocada durante la discriminación no se relaciona sólo con una acción motora, sino

que refleja el resultado final de la comparación de las frecuencias ($f_2 > f_1$ o $f_2 < f_1$), o bien representa un plan motor plenamente canalizado por el contexto conductual de la tarea discriminatoria.

LA UBICUIDAD DE LAS RESPUESTAS SENSORIO-MOTORAS

Shalden y Newsome (41) han presentado una analogía llamativa entre las deliberaciones del jurado en un juicio y la toma de decisiones motoras basada en información sensorial: la evidencia es presentada por testigos, los integrantes del jurado la examinan para llegar a una decisión, que un juez luego ejecuta. Aunque la metáfora llama nuestra atención, nos preguntamos si en realidad las fronteras entre las etapas: sensorial, decisión y motora están trazadas con esta claridad en el cerebro del primate. En la tarea discriminatoria la distinción está más bien borrosa, como muestra el alto grado de traslape entre los tres tipos de actividad: sensorial, decisión y motora (Figura 5). Se ha observado respuestas en el periodo de estimulación base —posiblemente la más sensorial— en todas las áreas examinadas hasta la fecha, incluida M1 (observaciones aún no publicadas; 31). Además, las respuestas correlacionadas con los movimientos del brazo después del final del estímulo de comparación —probablemente relacionados con la ejecución motora— han sido observadas en todas las áreas salvo S1. Esto no quiere decir que todas las áreas sean iguales; las respuestas a f_1 no abundan en M1, de la misma manera que la actividad aparentemente motora después del final de f_2 no es tan fuerte en S2. Empero, existe un traslape claro y extenso entre las características de las respuestas, especialmente para las áreas de la corteza centrales a S1 y M1. Estas diferencias pueden caracterizarse mejor como cambios en las distribuciones de los tipos de respuesta.

A este respecto, es interesante notar que las técnicas de generación de imágenes (89, 90, 91) — tan comunes hoy en día y potencialmente capaces de producir ‘fotografías’ completas de la activación de la corteza— probablemente subestimarían este traslape funcional, debido a su baja resolución temporal y a los procedimientos de umbral usados para determinar patrones de activación estadísticamente significativos. También es probable que estas técnicas subestimarían o, incluso, perderían de vista totalmente, las respuestas diferenciales mencionadas aquí, porque las neuronas diferenciales con gradientes o preferencias de respuesta opuestas son encontradas típicamente al azar a lo largo de alguna penetración, de tal manera que no parecen estar segregadas espacialmente (35). Entonces, es probable que la actividad media de un circuito local, que es más o menos lo que reporta un elemento de imagen, será igual en todas las condiciones de estimulación ($f_2 > f_1$ o $f_2 < f_1$, en nuestra tarea), ya que es probable que incluyen ambos tipos de respuestas.

También hemos observado un alto traslape funcional en una tarea más simple en la cual se tenía que clasificar como ‘rápido’ o ‘lento’ ciertos estímulos táctiles de movimiento. En este caso, encontramos dos tipos de respuestas monótonas que variaban —con gradientes positivas o negativas— como funciones de la velocidad del estímulo. Estas respuestas diferenciales podrían interpretarse como específicas para la categoría del estímulo o específicas para la dirección del movimiento del brazo, pero no era posible trazar una distinción clara en ninguna de las áreas donde se encontraron, incluidas la CPM (92, 93, 83), el putamen (94) y M1 (83, 95). Los patrones de respuestas correctas e incorrectas (83, 84) sugieren una participación a la vez sensorial y motora. La actividad diferencial desapareció casi totalmente en los experimentos de control en los cuales los mismos movimientos de brazo, ejecutados durante la clasificación,

fueron guiados por indicadores visuales. Así, o la actividad diferencial reflejaba el resultado del proceso de clasificación, o correspondía a los comandos motores canalizados por el contexto conductual; es decir, se presenta la misma ambigüedad encontrada en la tarea discriminatoria.

Parece, entonces, que no hay una sola estructura propia que corresponde al estrado del jurado de la analogía jurídica mencionada arriba. Además, las respuestas que mejor se correlacionan con lo que pudiera considerarse una decisión son difíciles de desacoplar de las características sensoriales o motoras. Durante la discriminación de vibración, los elementos que tienen mayores probabilidades de servir en las respuestas relacionadas a la toma de decisiones son las que representan una versión procesada de f_1 y f_2 , pero que no covarían totalmente con las acciones motoras. Las neuronas que transportan información de f_1 justo antes del inicio del estímulo de comparación y que luego responden como funciones de f_2 - f_1 (Fig. 6a) parecen reflejar la evolución de un proceso comparativo, ya que prefieren uno de los resultados motores al otro ($f_2 > f_1$ vs. $f_2 < f_1$), aunque de una manera que es sensible a la fuerza de la evidencia sensorial (Figs. 7a, 8a). Se aplican interpretaciones parecidas a la discriminación en su modalidad visual, salvo que en este caso las decisiones conductuales típicamente son indicadas por movimientos oculares. Al igual que en la tarea vibratoria, la actividad que predice hasta cierto punto la decisión del mono, pero que al mismo tiempo refleja la información sensorial, ha sido notada en áreas sensoriales (40, 78) en regiones oculomotoras de la CPF (79), y en estructuras tradicionalmente asociadas con el control oculomotor, tales como la corteza intraparietal lateral (96), en los campos oculo-motores frontales (88) y en el colículo superior (81). ¡Al parecer, el jurado está en todas partes!

¿UN PLAN MOTOR MODULADO POR LA INFORMACIÓN SENSORIAL?

Muchos estudios del control motor han utilizado circuitos relativamente pequeños pero capaces de generar conductas completas, tales como caminar, volar, respirar y masticar (97, 98). Muchos de estos generadores de patrones centrales (CPGs) han sido descritos para los invertebrados, pero algunos circuitos de ese tipo en vertebrados también han sido investigados a detalle. En este contexto, el estímulo sensorial típicamente sirve para cambiar las conductas, para iniciarlas o terminarlas, o bien para acelerarlas o frenarlas; es decir, para modularlas. Esto sugiere que el problema con la anterior analogía del *jurado* es que presupone implícitamente que cuando la evidencia es ambigua —o que por alguna otra razón el jurado no puede llegar a una decisión— no se hace acción alguna. Entonces, la generación de una acción se entiende como un proceso secuencial, en el cual la evaluación de la evidencia sensorial constituye un paso esencial intermedio.

Desde la perspectiva de la literatura sobre los CPGs, la generación de una conducta motora ha sido ilustrada detalladamente en trabajos recientes llevados a cabo en sanguijuelas. En el laboratorio de Bill Kristan, Esch y colegas (99) identificaron una interneurona de la sanguijuela que, al estimularse, desencadena una de dos conductas locomotoras: arrastrar o nadar. La conducta producida depende del nivel de agua alrededor del animal y, por ende, de las neuronas sensoriales que transportan esta información. Aunque la interneurona da el comando “moverse”, el tipo de movimiento en sí se determina más adelante. Estos autores sugieren que estas decisiones quizá procedan de manera jerárquica, en que primero se fija una meta general (por ejemplo, ir de vacaciones) y luego se determinan en forma secuencial los aspectos complementarios (por ejemplo, ¿adónde?, ¿en qué transporte?, ¿por cuánto tiempo?, etcétera).

En el contexto de la tarea de discriminación vibratoria, esta idea significa que en primer lugar se establece un plan para hacer un movimiento del brazo, pero que posteriormente este plan se modifica según la información sensorial y de la memoria. Quizá la actividad neural subyacente se parezca a la de un tren que se encamina hacia una intersección 'Y'. En esta analogía, las vías corresponden a las neuronas y la palanca es controlada por la actividad sensorial y mnemónica. Si la información sensorial no existe o es insuficiente para accionar la palanca —i.e. cuando $f_1 = f_2$ — el tren procede según lo planeado, de un sitio al siguiente, etcétera, y una de las dos vías es seleccionada al azar. Ya que el tren es largo y los caminos se separan sólo paulatinamente, se da un enorme traslape temporal y funcional en la actividad neural observada.

Esta caricatura corresponde en cierto grado a los experimentos de discriminación y a dos importantes resultados. Por una parte, un estudio de lesiones indagó en los efectos de extirpar S1 a monos entrenados para categorizar la velocidad de estímulos táctiles aplicados en la mano (100). Después de sufrir la lesión, los animales realizaron la tarea y se mostraron capaces todavía de detectar los estímulos. Presionaron los botones después de terminado el estímulo y sus tiempos de reacción fueron notablemente normales, como antes de la cirugía. Sin embargo, su capacidad de clasificar cayó casi a niveles del azar. Parecía que el plan motor (desencadenado, se supone, por los mecanismos de detección que retenían) seguía de acuerdo con el programa, pero que la palanca en la intersección 'Y' no funcionaba. El segundo resultado que surge de esta analogía proviene de la tarea de discriminación visual basada en el movimiento de puntos aleatorios. Seidemann y colegas (101) aplicaron una microestimulación intracortical mientras los monos observaban la pantalla. Cuando la microestimulación coincidía con los estímulos visuales, sesgaba las respuestas de los monos, como se había observado anteriormente (44). Sin embargo, cuando fue aplicada un poco tarde o temprano relativo al estímulo visual, no surgió efecto alguno (101). Parecía que la tarea procedió según un programa interno y que la información sensorial fuera de una cierta ventana temporal era bloqueada o ignorada. Retomando la analogía del tren, este resultado equivale a accionar la palanca sin que el tren esté en movimiento.

Las tareas de tiempo de reacción nos dan un acercamiento complementario al problema de cómo caracterizar una población neural en el espectro sensorio-motor (102). Hace poco, Cook y Maunsell (103) realizaron registros de actividad neural en monos mientras realizaban una tarea de detección en que la aplicación de un estímulo visual desencadenaba una reacción motora. Midieron el grado en que las respuestas neuronales covariaron con el tiempo de reacción de los monos. Esta medida quizá pueda usarse como un indicador de *que tan 'motora'* es una cierta área del cerebro. Encontraron que la covariación fue significativamente más fuerte en el área de la corteza intraparietal ventral (VIP), que en la corteza medio temporal (MT), consistente con sus caracterizaciones convencionales de lo motor y lo sensorial, respectivamente. Estos resultados sugieren otra extensión de la analogía del tren: puede haber ciertos mecanismos motoras que aceleran o desaceleran al tren, independientemente de la posición de la palanca. Aunque dichos mecanismos afectarían los tiempos de reacción directamente, sólo afectarían la ejecución indirectamente, quizá al limitar el tiempo de integración sensorial. En contraste, los mecanismos preceptuales deben ejercer un fuerte impacto sobre el desempeño (es decir, sobre cuál de las dos vías sea escogida), pero sólo un efecto menor sobre el tiempo de reacción. Esto es consistente con estudios que sugieren que los procesos motores —y no los preceptuales— constituyen la principal fuente de variación del tiempo de reacción

(104, 105). La analogía del tren tiene algunas características en común con los modelos de la reacción motora en que la actividad aumenta linealmente hasta alcanzar un umbral, donde ya no es posible detener la acción motora. Este aumento lineal se parece a la marcha del tren por las vías (106, 107, 108). Manipular la relación entre exactitud y tiempo de respuesta, o introducir un indicador adicional de tipo 'siga/detente' en diferentes momentos, quizá representarán intentos fructíferos en estudios futuros de los mecanismos neurales subyacentes a la discriminación somatosensorial y a la toma de decisiones.

Vale la pena enfatizar este punto. La dificultad para desenredar los mecanismos biofísicos que subyacen a la discriminación sensorial —por ejemplo, ¿cómo se realiza la comparación exactamente?— no consiste tanto en diseñar un circuito capaz de comparar dos señales, por que la conducta del tipo “*el ganador se lo lleva todo*” está ya bien documentada en varios modelos (109, 110, 111). Un estudio reciente (112) ha llevado esta aproximación a un muy alto nivel de realismo: dos poblaciones neurales, cada una caracterizada por una excitación lenta y recurrente e información sensorial independiente, se inhiben mutuamente y generan una elección binaria que se desarrolla paulatinamente. Cuando se aplica este modelo a los datos de las tareas visuales de discriminación de movimiento, explica bien las curvas psicométricas, las distribuciones de reacción-tiempo y algunas diferencias entre los ensayos acertados y fallidos. Un problema mayor, sin embargo, es cómo captar la flexibilidad de las asociaciones sensorio-motoras en un sistema altamente distribuido (113). ¿Cómo cambia el circuito que subyace a la discriminación de vibración cuando la información sensorial debe ignorarse, como en el caso de la tarea del control de la instrucción visual (76, 35, 31)? ¿Por qué la actividad de la CPM evocada en el periodo de estimulación base no genera movimientos del brazo (35)? ¿Cómo se demora o acelera la respuesta (108)? ¿Qué ocurre al invertir — o de alguna otra manera desasociar— la relación entre los productos de la discriminación y la acción motora de presionar los interruptores (114, 115, 113)? Es probable que para responder estas interrogantes requerirán no sólo experimentos adicionales, sino también trabajos teóricos y de computación neural.

COMENTARIOS FINALES

Los registros obtenidos en varias áreas han proporcionado un panorama bastante completo de la actividad neural que subyace a la discriminación en la discriminación vibrotáctil. Parece que la comparación entre la información sensorial almacenada y la actual es un proceso ampliamente distribuido en el cerebro; ninguna área por sí sola puede ser considerada como el sitio 'único' donde se toman las decisiones. De manera similar, parece haber un *continuum* entre la actividad sensorial y la motora. Puede ser que el plan motor establecido para indicar la respuesta durante la discriminación ya tiene dos posibles resultados, y que la información sensorial ayuda a seleccionar uno de ellos. Estudios futuros desarrollarán y probarán esta idea más rigurosamente.

Referencias

1. Werner G y Mountcastle VB (1965). Neural activity in mechanoreceptive cutaneous afferents: stimulus-response relations, Weber functions, and information transmission. *J Neurophysiol* 28:359–397.
2. Mountcastle VB, Talbot WH, Darian-Smith I y Kornhuber HH (1967). Neural basis of the sense of flutter-vibration. *Science* 155:597–600.

3. Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH y Mountcastle VB (1968). The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. *J Neurophysiol* 31:301–334.
4. LaMotte RH y Mountcastle VB (1975). The capacities of humans and monkeys to discriminate between vibratory stimuli of different frequency and amplitude: a correlation between neural events and psychological measurements. *J Neurophysiol* 38:539–559.
5. Mountcastle VB, Steinmetz MA y Romo R (1990). Frequency discrimination in the sense of flutter: psychophysical measurements correlated with postcentral events in behaving monkeys. *J Neurosci* 10:3032–3044.
6. Romo R y Salinas E (2001). Touch and go: decision mechanisms in somatosensation. *Annu Rev Neurosci* 24:107–137.
7. Ochoa J y Torebjörk E (1983). Sensations evoked by intraneural microstimulation of single mechanoreceptor units innervating the human hand. *J Physiol* 42:633–654.
8. Macefield G, Gandevia SC y Burke D (1990). Perceptual responses to microstimulation of single afferents innervating joints, muscles and skin of the human hand. *J Physiol* 429:113–129.
9. Vallbo AB (1995). Single-afferent neurons and somatic sensation in humans. En: *The Cognitive Neurosciences*. Gazzaniga MS (Editor). MIT Press. Cambridge, Massachusetts. pp. 237–252.
10. DiCarlo JJ, Johnson KO y Hsiao SS (1998). Structure of receptive fields in area 3b of primary somatosensory cortex in the alert monkey. *J Neurosci* 18:2626–2645.
11. DiCarlo JJ y Johnson KO (1999). Velocity invariance of receptive field structure in somatosensory cortical area 3b of the alert monkey. *J Neurosci* 19:401–419.
12. DiCarlo JJ y Johnson KO (2000). Spatial and temporal structure of receptive fields in primate somatosensory area 3b: effects of stimulus scanning direction and orientation. *J Neurosci* 20:495–510.
13. Connor CE, Hsiao SS, Phillips JR y Johnson KO (1990). Tactile roughness: neural codes that account for psychophysical magnitude estimates. *J Neurosci* 10:3823–3836.
14. Connor CE y Johnson KO (1992). Neural coding of tactile texture: comparisons of spatial and temporal mechanisms for roughness perception. *J Neurosci* 12:3414–3426.
15. Johnson KO, Hsiao SS y Blake DT (1996). Linearity as the basic law of psychophysics: evidence from studies of the neural mechanisms of roughness magnitude estimation. En: *Somesthesia and neurobiology of the somatosensory system*. Franzen O, Johansson RS y Terenius L. (Editores). Birkhäuser Verlag. Basel, Switzerland. pp. 213–228
16. Blake DT, Hsiao SS y Johnson KO (1997). Neural coding mechanisms in tactile pattern recognition: the relative contributions of slowly and rapidly adapting mechanoreceptors to perceived roughness. *J Neurosci* 17:7480–7489.
17. Werner G (1980). The study of sensation in physiology. En: *Medical Physiology*, Vol. I. Mountcastle VB. Mosby. St. Louis. pp. 605–628.
18. Hernández H, Salinas E, García R y Romo R (1997). Discrimination in the sense of flutter: new psychophysical measurements in monkeys. *J Neurosci* 17:6391–6400.
19. Johnson KO (1980). Sensory discrimination: neural processes preceding discrimination decision. *J Neurophysiol* 43:1793–1815.
20. Vogels R y Orban G (1990). How well do response changes of striate neurons signal differences in orientation: a study in the discriminating monkey. *J Neurosci* 10:3543–3558.
21. Vázquez P, Cano M y Acuña C (2000). Discrimination of line orientation in humans and monkeys. *J Neurophysiol* 83:2639–2648.
22. Romo R, Brody CD, Hernández A y Lemus L (1999). Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature* 339:470–473.
23. Gray CM (1999). The temporal correlation hypothesis of visual feature integration: still alive and well. *Neuron* 24:31–47.
24. Shadlen MN y Movshon JA (1999). Synchrony unbound: a critical evaluation of the temporal binding hypothesis. *Neuron* 24:67–77.
25. Salinas E y Sejnowski TJ (2001). Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat Rev Neurosci* 2:539–550.

26. Phillips JR, Johansson RS y Johnson KO (1992). Responses of human mechanoreceptive afferents to embossed dot arrays scanned across fingerpad skin. *J Neurosci* 12:827–839.
27. Johnson KO y Hsiao SS (1992). Neural mechanisms of tactual form and texture perception. *Annu Rev Neurosci* 15:227–250.
28. Mountcastle VB, Talbot WH, Sakata H y Hyvarinen J (1969). Cortical neuronal mechanisms in flutter vibration studied in unanesthetized monkeys. *J Neurophysiol* 32:453–484.
29. Recanzone GH, Merzenich MM y Schreiner CE (1992). Changes in the distributed temporal response properties of SI cortical neurons reflect improvements in performance on a temporally based tactile discrimination task. *J Neurophysiol* 67:1071–1091.
30. Salinas E, Hernández H, Zainos A y Romo R (2000). Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli. *J Neurosci* 20:5503–5515.
31. Romo R, Hernández A, Zainos A, Lemus L y Brody CD (2002). Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 5:1217–1225.
32. Pons TP, Garraghty PE, Friedman DP y Mishkin M (1987). Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex. *Science* 237:417–420.
33. Pons TP, Garraghty PE y Mishkin M (1992). Serial and parallel processing of tactual information in somatosensory cortex of rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 68:518–527 (1992).
34. Burton H, Fabri M y Alloway K (1995). Cortical areas within the lateral sulcus connected to cutaneous representations in areas 3b and 1: a revisited interpretation of the second somatosensory area in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 355:539–562.
35. Hernández A, Zainos A y Romo R (2002). Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. *Neuron* 33:959–97.
36. Sinclair RJ y Burton H (1993). Neuronal activity in the second somatosensory cortex of monkeys (*Macaca mulatta*) during active touch of gratings. *J Neurophysiol* 70:331–350.
37. Jiang W, Tremblay F y Chapman CE (1997). Neuronal encoding of texture changes in the primary and the secondary somatosensory cortical areas of monkeys during passive texture discrimination. *J Neurophysiol* 77:1656–1662.
38. Leopold DA y Logothetis NK (1996). Activity changes in early visual cortex reflect monkeys' percepts during binocular rivalry. *Nature* 379:549–553.
39. Green DM y Swets JA (1966). *Signal Detection Theory and Psychophysics*. Wiley. New York.
40. Britten KH, Shadlen MN, Newsome WT y Movshon JA (1992). The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance. *J Neurosci* 12:4745–4765.
41. Shadlen MN y Newsome WT (1996). Motion perception: seeing and deciding. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:628–633.
42. Hernández A, Zainos A y Romo R (2000). Neuronal correlates of sensory discrimination in the somatosensory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:6191–6196.
43. Romo R, Hernández A, Zainos A y Salinas E (1998). Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature* 392:387–390.
44. Salzman CD, Murasugi CM, Britten KH y Newsome WT (1992). Microstimulation in visual area MT: effects on direction discrimination performance. *J Neurosci* 12:2331–2355.
45. Britten KH y van Wezel RJ (1998). Electrical microstimulation of cortical area MST biases heading perception in monkeys. *Nat Neurosci* 1:59–63.
46. Romo R, Hernández A, Zainos A, Brody CD y Lemus L (2000). Sensing without touching: psychophysical performance based on cortical microstimulation. *Neuron* 26:273–278.
47. Graziano MS, Taylor CS y Moore T (2002). Complex movements evoked by microstimulation of precentral cortex. *Neuron* 34:841–851.
48. Wickersham I y Groh JM (1998). Electrically evoking sensory experience. *Curr Biol* 8:412–414.
49. Seidemann E, Arieli A, Grinvald A y Slovin H (2002). Dynamics of depolarization and hyperpolarization in the frontal cortex and saccade goal. *Science* 295:862–865.
50. Mountcastle VB (1957). Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol* 20:408–434.

51. Powell TPS y Mountcastle VB (1959). Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: a correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture. *Bull Johns Hopkins Hosp* 105:133–162.
52. Jones EG, Burton H y Porter R (1975). Commisural and cortico-cortical 'columns' in the somatic sensory cortex of primates. *Science* 190:572–574.
53. Sur M, Wall JT y Kaas JH (1984). Modular distribution of neurons with slowly adapting and rapidly adapting responses in area 3b of somatosensory cortex in monkeys. *J Neurophysiol* 51:724–744.
54. Fuster JM (1989). *The Prefrontal Cortex*. Raven. New York.
55. Funahashi S, Bruce CJ y Goldman-Rakic PS (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 61:331–349.
56. Miller EK, Erickson CA, y Desimone R (1996). Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci* 16:5154–5167.
57. D'Esposito M, Ballard D, Zarahn E y Aguirre GK (2000). The role of prefrontal cortex in sensory memory and motor preparation: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 11:400–408.
58. D'Esposito M, Postle BR y Rypma B (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res* 133:3–11.
59. Kojima S y Goldman-Rakic PS (1982). Delay-related activity of prefrontal neurons in rhesus monkeys performing delayed response. *Brain Res* 248:43–49.
60. Bruce CJ y Goldberg ME (1985). Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades. *J Neurophysiol* 53:603–635.
61. Quintana J y Fuster JM (1992). Mnemonic and predictive functions of cortical neurons in a memory task. *Neuroreport* 3:721–724.
62. Asaad WF, Rainer G y Miller EK (1998). Neural activity in the primate prefrontal cortex during associative learning. *Neuron* 21:1399–1407.
63. Tanji J (1996). New concepts of the supplementary motor area. *Curr Opin Neurobiol* 6:782–787.
64. Luppino G y Rizzolatti G (2000). The organization of the frontal motor cortex. *News Physiol Sci* 15:219–224.
65. Jones EG y Powell TPS (1969). Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. II. Contralateral cortical connexions. *Brain* 92:717–730.
66. Jones EG y Powell TPS (1969). Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. I. Ipsilateral cortical connexions. *Brain* 92:477–502.
67. Jones EG, Coulter JD y Hendry SH (1978). Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *J Comp Neurol* 181:291–347.
68. Luppino G, Matelli M, Camarda R y Rizzolatti G (1993). Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 338:114–140.
69. Cipolloni PB y Pandya DN (1999). Cortical connections of the frontoparietal opercular areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 403:431–458.
70. Miller EK y Cohen JD (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24:167–202.
71. Kosslyn SM, Thompson WL, Kim IJ y Alpert NM (1995). Topographical representations of mental images in primary visual cortex. *Nature* 378:496–498.
72. Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, Camposano S, Keenan JP, Thompson WL, Ganis G, Sukel KE y Alpert NM (1999). The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science* 284:167–170.
73. Zhou YD y Fuster JM (1996). Mnemonic neuronal activity in somatosensory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:10533–10537.
74. Zhou YD y Fuster JM (1997). Neuronal activity of somatosensory cortex in a cross-modal (visuo-haptic) memory task. *Exp Brain Res* 116:551–555.
75. Harris JA, Miniussi C, Harris IM y Diamond ME (2002). Transient storage of a tactile memory trace in primary somatosensory cortex. *J Neurosci* 22:8720–8725.
76. Salinas, E. Background synaptic activity as a switch between dynamical states in a network. *Neural Comput.* (in press).

77. Shadlen MN, Britten KH, Newsome WT y Movshon JA (1996). A computational analysis of the relationship between neuronal and behavioral responses to visual motion. *J Neurosci* 16:1486–1510.
78. Dodd JV, Krug K, Cumming BG y Parker AJ (2001). Perceptually bistable three-dimensional figures evoke high choice probabilities in cortical area MT. *J Neurosci* 21:4809–4821.
79. Kim JN y Shadlen MN (1999). Neural correlates of a decision in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque. *Nat Neurosci* 2:176–185.
80. Shadlen MN y Newsome WT (2001). Neural basis of a perceptual decision in the parietal cortex (area LIP) of the rhesus monkey. *J Neurophysiol* 86:1916–1936.
81. Horwitz GD y Newsome WT (2001). Target selection for saccadic eye movements: direction-selective visual responses in the superior colliculus. *J Neurophysiol* 86:2527–2542.
82. Mountcastle VB, Atluri P y Romo R (1992). Selective output-discriminative signals in the motor cortex of waking monkeys. *Cereb Cortex* 2:277–294.
83. Salinas E y Romo R (1998). Conversion of sensory signals into motor commands in primary motor cortex. *J Neurosci* 18:499–511.
84. Salinas E y Romo R (1998). Neuronal representations in categorization task: sensory to motor transformation. En: *Computational Neuroscience: Trends in Research 98*. Bower J. (Editor). Plenum. New York. pp. 599–604.
85. Tanji J (1994). The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci Res* 19:251–268.
86. Picard N y Strick PL (1996). Medial wall motor areas: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 6:342–353.
87. Geyer S, Matelli M, Luppino G y Zilles K (2000). Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol (Berl)* 202:443–474.
88. Gold JI y Shadlen MN (2000). Representation of a perceptual decision in developing oculomotor commands. *Nature* 404:390–394.
89. Bodegard A, Geyer S, Grefkes C, Zilles K, Roland PE (2001). Hierarchical processing of tactile shape in the human brain. *Neuron* 31:317–328.
90. Logothetis NK, Pauls J, Auggath M, Trinath T y Oeltermann A (2001). Neurophysiological basis of the fMRI signal. *Nature* 412:150–157.
91. Logothetis, N.K. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Phil Trans R Soc Lond B* 357:1003–1037.
92. Romo R, Ruiz S, Crespo P, Zainos A y Merchant H (1992). Representation of tactile signals in primate supplementary motor area. *J Neurophysiol* 70:2690–2694.
93. Romo R, Merchant H, Zainos A y Hernández A (1997). Categorical perception of somesthetic stimuli: psychophysical measurements correlated with neuronal events in primate medial premotor cortex. *Cereb Cortex* 7:317–326.
94. Merchant H, Zainos A, Hernández A, Salinas E y Romo R (1997). Functional properties of primate putamen neurons during the categorization of tactile stimuli. *J Neurophysiol* 77:1132–1154.
95. Horwitz GD y Newsome WT (1998). Sensing and categorizing. *Curr Biol* 8:376–378.
96. Platt ML y Glimcher PW (1999). Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature* 400:233–238.
97. Marder E y Calabrese RL (1996). Principles of rhythmic motor pattern generation. *Physiol Rev* 76:687–717.
98. Friesen WO y Cang J (2001). Sensory and central mechanisms control intersegmental coordination. *Curr Opin Neurobiol* 11:678–83.
99. Esch T, Mesce KA y Kristan WB (2002). Evidence for Sequential Decision Making in the Medicinal Leech. *J Neurosci* 22:11045–11054.
100. Zainos A, Merchant H, Hernández A, Salinas E y Romo R (1997). Role of primary somatic sensory cortex in the categorization of tactile stimuli: effects of lesions. *Exp Brain Res* 115:357–360.
101. Seidemann E, Zohary U y Newsome WT (1999). Temporal gating of neural signals during performance of a visual discrimination task. *Nature* 394:72–75.
102. Roitman JD y Shadlen MN (2002). Response of neurons in the lateral intraparietal area during a combined visual discrimination reaction time task. *J Neurosci* 22:9475–9489.

103. Cook EP y Maunsell JH (2002). Dynamics of neuronal responses in macaque MT and VIP during motion detection. *Nat Neurosci* 5:985–994.
104. Thompson KG, Hanes DP, Bichot NP y Schall JD (1996). Perceptual and motor processing stages identified in the activity of macaque frontal eye field neurons during visual search. *J Neurophysiol* 76:4040–4055.
105. Schall JD y Thompson KG (1999). Neural selection and control of visually guided eye movements. *Annu Rev Neurosci* 22:241–259.
106. Hanes DP y Schall JD (1996). Neural control of voluntary movement initiation. *Science* 274:427–430.
107. Hanes DP y Carpenter RH (1999). Countermanding saccades in humans. *Vision Res* 39:2777–2791.
108. Reddi BA y Carpenter RH (2000). The influence of urgency on decision time. *Nat Neurosci* 3:827–830.
109. Hertz J, Krogh A y Palmer RG (1991). *Introduction to the theory of neural computation*. Addison-Wesley. New York.
110. Salinas E y Abbott LF (1996). A model of multiplicative neural responses in parietal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:11956–11961.
111. Gold JI y Shadlen MN (2001). Neural computations that underlie decisions about sensory stimuli. *Trends Cogn Sci* 5:10–16.
112. Wang XJ (2002). Probabilistic decision making by slow reverberation in cortical circuits. *Neuron* 36:955–968.
113. Murray EA, Bussey TJ y Wise SP (2002). Role of prefrontal cortex in a network for arbitrary visuomotor mapping. *Exp Brain Res* 133:114–129.
114. Olson CR y Gettner SN (1999). Macaque SEF neurons encode object-centered directions of eye movements regardless of the visual attributes of instructional cues. *J Neurophysiol* 81:2340–2346.
115. Wallis JD, Anderson KC y Miller EK (2001). Single neurons in prefrontal cortex encode abstract rules. *Nature* 411:953–956.

Semblanza del Dr. Ranulfo Romo Trujillo.



Nació el 28 de agosto de 1954. Es médico cirujano por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (1978) y doctor en Ciencias (doctorado de Estado) por la Universidad de París (1985). Entre sus numerosas distinciones cuenta con diversos reconocimientos por su trabajo en neurociencias, entre ellos la distinción Universidad Nacional a Jóvenes Académicos de la UNAM, el Premio Miguel Alemán Valdés y el Premio de Ciencia y Tecnología Manuel Noriega Morales que otorga la Organización de Estados Americanos (OEA). Sus investigaciones de frontera forma parte de los Proyectos del Milenio financiados por el Banco Mundial, la Fundación Howard Hughes y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt).