



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



**FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA EN BIOMEDICINA**

INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA

**LABORATORIO DE NEUROFISIOLÓGÍA
INTEGRATIVA**

**ANÁLISIS ELECTROCORTICOGRÁFICO DE
POTENCIALES MULTISENSORIALES EN LA RATA**

PROTOCOLO DE TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO
EN BIOMEDICINA**

**PRESENTA
HANNIA MICHELLE BUSTAMANTE ROMERO**

**DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR
DR. ELÍAS MANJARREZ LÓPEZ**

H. PUEBLA ZARAGOZA, PUEBLA. AGOSTO, 2025.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN GENERAL | 4 |
| Antecedentes Generales | 4 |
| 1. ¿Qué es la Integración Multisensorial? | 4 |
| 1.1 Teorías de Integración Multisensorial. | 5 |
| 1.1.1 Teoría Transmodal: integración por convergencia. | 5 |
| 1.1.2 Integración a través de coherencia neuronal. | 6 |
| 1.2 Centro Integrador: el tálamo. | 7 |
| 1.3 Trastornos que afectan la integración multisensorial | 8 |
| 2. Resonancia Estocástica en vías sensoriales | 9 |
| 4. Historia de la Electrocorticografía: desarrollo, aplicaciones y funcionamiento. | 11 |
| 4.1 Mapeo cortical y representación sensorial | 13 |
| Antecedentes Específicos | 14 |
| Procesamiento Sensitivo Especificado: Sensitivo, Auditivo y Visual. | 14 |
| 1. Sistema Somatosensorial. | 14 |
| 1.2 Vías Somatosensoriales | 15 |
| 1.3 Corteza somatosensitiva primaria | 17 |
| 1.4 Pelos táctiles, bigotes o vibrisas | 18 |
| 2. Sistema Auditivo | 21 |
| 2.1 Vía Auditiva | 23 |
| 2.2 Corteza Auditiva | 24 |
| 3. Sistema Visual. | 26 |
| 3.1 Vía Visual | 28 |
| 3.2 Corteza Visual. | 29 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 30 |
| HIPÓTESIS | 31 |
| OBJETIVOS | 31 |
| GENERAL | 31 |
| PARTICULARES | 31 |

| | |
|--|----|
| MATERIAL Y MÉTODOS | 32 |
| Modelo de estudio y aspectos éticos | 32 |
| 1. PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN | 35 |
| 1.1 Obtención de potenciales provocados | 35 |
| 1.2 Obtención de potenciales somatosensoriales provocados (PPs) | 37 |
| 1.3 Obtención de potenciales visuales provocados (PPv) | 37 |
| 1.4 Obtención de potenciales auditivos provocados (PPa) | 38 |
| 1.5 Obtención de potenciales multisensoriales provocados (PPm) | 38 |
| RESULTADOS | 40 |
| <i>Efecto de la estimulación multisensorial en los potenciales provocados sensoriales simultáneos a nivel de corteza cerebral.</i> | 40 |
| DISCUSIÓN | 48 |
| CONCLUSIÓN | 52 |
| REFERENCIAS: | 53 |

RESUMEN

La presente tesis tiene un enfoque metodológico de investigación que vincula la ingeniería biomédica con las neurociencias. Nuestro objetivo fue realizar un análisis electrocorticográfico de potenciales multisensoriales en la rata, con el fin de establecer un procedimiento experimental para estudios futuros que examinen la modulación de dichos potenciales por intervenciones farmacológicas o de estimulación eléctrica transcraneal. Construimos una matriz de multielectrodos, en un arreglo 7x2, para registrar la actividad eléctrica de ambos hemisferios. También implementamos un montaje de estimulación mecánica, sonora y lumínica, adaptado a las dimensiones de la rata. Usamos un sistema de pulsos de sincronía para aplicar los estímulos de manera separada o simultánea. Encontramos que la amplitud de los potenciales multisensoriales es mayor que la suma de los potenciales unisensoriales (somatosensoriales, auditivos y visuales), lo cual es consistente con los datos de la literatura y que se conoce como integración multisensorial superaditiva. Estos resultados son estadísticamente significativos, por lo que validan la correcta implementación de la metodología. Concluimos que nuestro sistema de electrocorticografía de potenciales multisensoriales con multielectrodos 7x2 es viable para futuras líneas de investigación.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN GENERAL

Antecedentes Generales

1. ¿Qué es la Integración Multisensorial?

El proceso de integración multisensorial en el sistema nervioso es esencial para la percepción y comprensión del entorno. La integración multisensorial no solo resuelve ambigüedades sensoriales, sino que también juega un papel crucial en la formación de representaciones internas del movimiento. La capacidad de nuestro sistema nervioso para integrar información se debe a la convergencia de modalidad sensorial que permite combinar información de diferentes sentidos, como la vista, oído y el tacto, para crear una percepción unificada.

El registro espacial de campos receptivos en la corteza cerebral es un componente fundamental de este proceso integrador. Este mecanismo determina cómo las neuronas integran información sensorial de diferentes fuentes (Comstock et al., 2018). La organización precisa de estos campos receptivos permite al cerebro interpretar de manera efectiva la complejidad de estímulos provenientes de los sentidos, dando lugar a respuestas sensoriales coherentes y adaptativas. Dentro del cerebro se conocen áreas de integración sensorial específica, como el tálamo, corteza parietal y surco temporal superior. Las tres zonas resultan ser regiones cerebrales que desempeñan integración de algunos sentidos, pero aún no se conoce con certeza una zona específica donde ocurra esta modulación y sincronización neuronal multisensorial (Kandel et al., 2015).

Meredith y Stein (1983) realizaron experimentos pioneros sobre la convergencia de los sistemas sensoriales y cómo estos pueden influir entre sí unos con otros, dando lugar a la

teoría de la integración transmodal. Estos autores utilizaron pruebas que muestran que el uso de un sensor sensorial influencia la percepción derivada de otro sistema sensorial. Un ejemplo utilizado por los autores fue en el caso del gato, puesto que a menudo no responden a las aves a menos de que los puedan ver, pero también escuchar; es decir, el umbral de atención solo es suficientemente fuerte para generar una respuesta motora (instinto de caza) si ambos sistemas sensoriales se integran y unifican. Sus experimentos concluyeron que la integración multisensorial está altamente automatizada y puede ocurrir incluso si no existe una relación significativa entre los diferentes estímulos sensoriales e incluso en condiciones sin conciencia perceptiva (Meredith y Stein 1983; Stein y Meredith 1993; Stein y cols).

1.1 Teorías de Integración Multisensorial.

1.1.1 Teoría Transmodal: integración por convergencia.

La integración multisensorial propuesta por Meredith y Stein, mencionados con anterioridad, ocurre de manera jerárquica mediante convergencia progresiva y a su vez integrativa de vías. Los autores señalaron que las señales sensoriales se integran en áreas de asociación superior y en regiones subcorticales especializadas.

La teoría propone que la información sobre un objeto se almacena en el cerebro principalmente a través de la tasa de disparo de las neuronas; es decir, la frecuencia con la que generan potenciales de acción. Un enfoque utilizado para investigar el procesamiento multisensorial a nivel de las neuronas individuales (unisensoriales) es a través de la comparación de la tasa de picos en respuesta a estímulos multisensoriales con respecto a la tasa de disparos observada cuando se representan los estímulos individuales.

Por ejemplo, consideremos una neurona que responde tanto a estímulos visuales como auditivos. La tasa de disparo de la neurona podría ser mayor cuando se presenta con una combinación de una imagen visual y un sonido auditivo que cuando se presenta con cualquiera de los estímulos por separado, tal como se mencionó en el ejemplo del gato.

Esto sugeriría que la neurona integra información de ambos sentidos para crear una respuesta más fuerte.

En el año 2007 el científico Rowland aplicó este enfoque, y lo aplicó de manera que las respuestas neuronales a entradas multisensoriales se pudieran comparar directamente con la suma algebraica de las respuestas neuronales de los constituyentes unisensoriales. De manera esperada, se observó que las respuestas multisensoriales son mayores que la suma de las respuestas unisensoriales, denominándose superaditivas, mientras que las respuestas multisensoriales que son más pequeñas se clasificaron como subaditivas.

1.1.2 Integración a través de coherencia neuronal

Aunque por muchos años, la integración por convergencia fue la más aceptada muchos autores avalan que esta teoría no es suficiente para explicar todos los aspectos del procesamiento multisensorial. En primer lugar, porque las cortezas primarias producen interacciones regularmente de modulación e interacciones intermodales lo que resulta difícil aceptar una modalidad jerárquica como lo menciona la teoría. Otra razón, es que la teoría no es lo suficientemente flexible porque no podría permitir una recombinación de señales (Ghazanfar y Schoreder 2006; Kayser y Logotetis 2007).

Esta perspectiva, denominada "hipótesis de correlación temporal", propone que la sincronización de las señales neuronales, particularmente en la banda gamma (>30 Hz) (Castelo-Branco et al., 2000), juega un papel crucial en la integración y selección de información de diferentes modalidades sensoriales (Engel et al., 2001). Es decir, la sincronía de banda gamma facilita la integración y selección de información en redes neuronales distribuidas. Entonces, la sincronización permite establecer patrones específicos de acoplamiento neuronal efectivo, lo que a su vez permite la vinculación flexible y dependiente del contexto, la selección de información relevante y el enrutamiento eficiente de señales a través de vías de procesamiento (Bauer et al., 2006). Ambas teorías aún se encuentran en estudio, aún sus énfasis son variables y conclusiones imprecisas.

1.2 Centro Integrador: el tálamo

Parte de la funcionalidad de un centro integrador sensorial es recibir, organizar e interpretar. ¿Cómo funciona? Por medio de los órganos de los sentidos (ojos, oídos, piel..., etc.) se captan los estímulos externos y son convertidas en señales eléctricas, las señales viajan hasta el cerebro y centro de integración lo capta para procesarla y enviar esta interpretación a corteza cerebral donde se le da un significado.

Ahora bien, ¿por qué autores señalan al tálamo como un posible integrador sensorial? La razón de esto tiene gran importancia en su ubicación anatómica, esto ya que la estructura esta ubicada en el centro del cerebro (Figura 1, inciso a), y a menudo esta es comparada como una estación de relevo (Kandel et al., 2015), ya que la mayor parte de la información sensorial que recibimos pasa a través del tálamo antes de llegar a la corteza cerebral.

La recepción de información sensorial por parte de los diferentes sentidos hacia el tálamo es el primer paso para llevar a cabo un procesamiento y un filtrado de la información. Dentro del tálamo esta información se filtra, se decide si la señal tiene o no predomina de acuerdo con su nivel de intensidad para que esta pueda ser enviada o ignorada. Si la información es enviada a la corteza esta es distribuida a las áreas específicas de la corteza cerebral sensitiva.

En el tálamo los núcleos (grupos de neuronas) son los encargados de procesar diferentes tipos de información sensorial, por ejemplo, en la figura 1 se ilustran los diferentes núcleos:

- Núcleos geniculados: procesan información visual y auditiva.
- Núcleos ventrales posterior: procesan información táctil y propioceptiva.
- Núcleos interlaminares: procesan información involucradas con la atención y la conciencia.

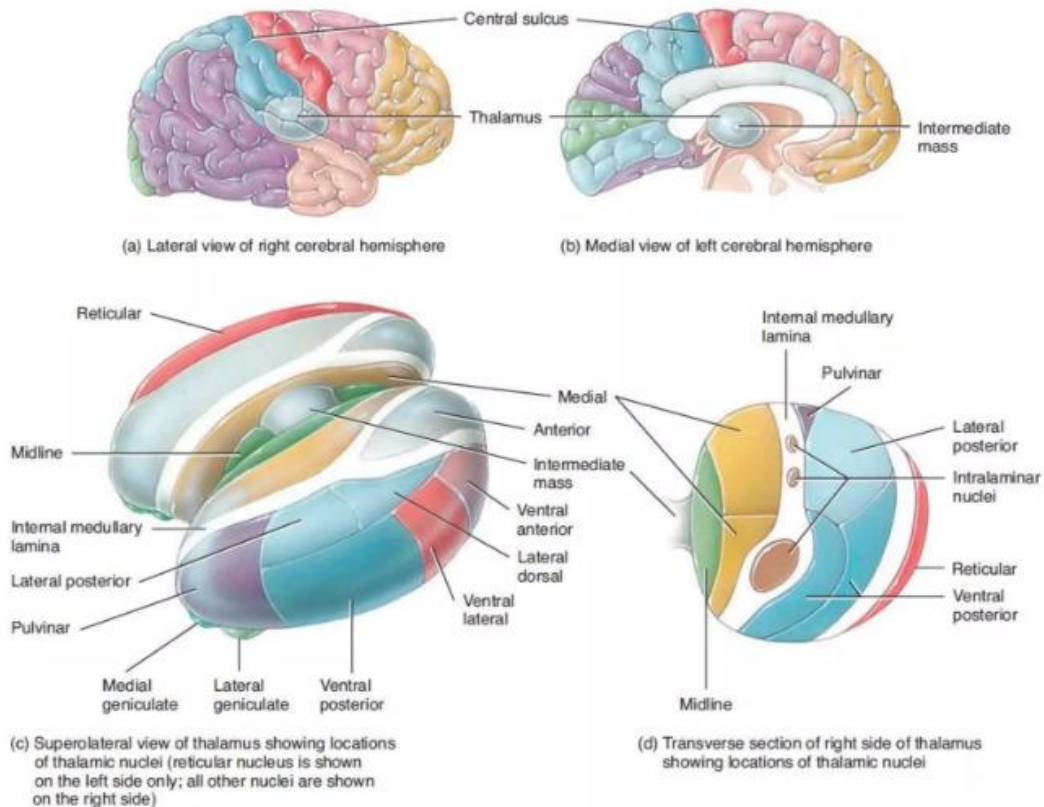


Figura 1. Anatomía del tálamo en distintos cortes. Los incisos a) y b) muestran un corte lateral y un corte medial de la corteza, respectivamente. En cada imagen, las áreas sensitivas están diferenciadas por colores, correspondientes a las regiones del tálamo que procesan las señales enviadas. El color azul indica la corteza motora, el color rojo representa la corteza sensorial, el color amarillo señala la corteza visual y el color rosa designa la corteza auditiva.

1.3 Trastornos que afectan la integración multisensorial

Como se ha descrito con anterioridad, la capacidad de procesamiento y unificación de la información recibida externa a través de los sentidos se denomina integración multisensorial, este proceso puede verse alterado provocando una disfunción durante el proceso a nivel cognitivo y conductual.

Enfermedades, especialmente aquellas que afectan directamente al sistema nervioso central, son algunas de las causas del deterioro o disfunción de la integración multisensorial. Alteraciones de este tipo pueden manifestarse de diversas formas y tener un impacto

significativo alto, puesto que mayoritariamente las dificultades que se presentan al tener alguno de estos trastornos puede afectar la calidad de vida de las personas que lo padecen.

Comúnmente se conocen algunas enfermedades que afectan el proceso, y son identificadas entre sí ya que coinciden en algo en común y es que las respuestas hacia los estímulos sensoriales son atípicas, es decir, manifiestan hipersensibilidad o hiposensibilidad, incluso una combinación de ambas durante procesos sensoriales (Siemann et al., 2020), esto conlleva a una dificultad del procesamiento de información sensorial. Trastornos como TEA (Trastorno del espectro autista), TDAH (Trastorno por déficit de atención e hiperactividad), Parkinson, Alzheimer y dislexia, son los más investigados; y aunque compartan algunas características en común, las causas exactas de cada uno de los trastornos mencionados varían según el daño, desequilibrio o alteración que esté provocando en el cerebro (Yang et al., 2021). La importancia de una intervención eficaz va relacionada con un diagnóstico preciso que determine qué tipo de qué tipo de trastorno específico se trata.

2. Resonancia Estocástica en vías sensoriales

En los sistemas no lineales, el ruido existente en el medio puede favorecer a las señales que son débiles, puesto que a través de la adición idónea del ruido una señal débil puede superar el umbral y ser detectada. Dicho proceso es llamado resonancia estocástica (RE) (Manjarrez et al., 2002). Dicho comportamiento consta de tres componentes necesarios para emerger: un umbral, una señal débil y el ruido. Las neuronas a lo largo de la vía sensorial transmiten señales de forma descompuesta para recuperar la información contenida en la señal original, es decir, para un sistema sensorial, la resonancia estocástica mejora a su vez el procesamiento de la información sensorial recopilada, particularmente cerca del umbral del sistema.

Entonces, cuando la señal original es lo suficiente para alcanzar el umbral y estimular el sistema sensorial adecuado, tal interacción genera una señal de tipo ruidosa, cuando esta señal supera el umbral en un sistema sensorial es común apreciar una secuencia en picos de potenciales de acción en las primeras etapas del estímulo sensorial (Vázquez et al., 2017).

En términos generales la RE es un mecanismo por el cual un sistema incrustado en un entorno ruidoso adquiere una mayor sensibilidad hacia pequeños forzamientos externos dependiente del tiempo, cuando la intensidad del ruido alcanza un nivel finito (Catherine et al., 2007). Siguiendo esta trayectoria, es necesario que se cumplan tres condiciones básicas: una barrera de activación, una señal de entrada débil y una fuente de ruido que sea agregada al sistema o adicionada al mismo.

A continuación, se describen las tres condiciones básicas (Lewis et al., 2002):

1. Barrera de activación: El sistema debe poseer una barrera de activación, es decir, un umbral que la señal de entrada debe superar para desencadenar una respuesta significativa. La presencia de esta barrera es crucial, ya que permite al ruido aleatorio modular la respuesta del sistema a la señal débil.
2. Señal de entrada débil: La señal de entrada debe ser débil, es decir, su amplitud debe ser menor que la barrera de activación del sistema. Si la señal es demasiado fuerte, dominará la respuesta del sistema y el efecto del ruido será insignificante.
3. Fuente de ruido: El sistema debe estar sujeto a una fuente de ruido. Este ruido puede ser interno, generado por el propio sistema, o externo, proveniente del entorno. El ruido aleatorio juega un papel fundamental en la RE, ya que permite amplificar la señal débil y superar la barrera de activación.

Hasta el momento, la exploración de los fenómenos en vías sensoriales con respecto a la RE ha involucrado paradigmas psicofísicos, sin embargo, al ser un fenómeno no lineal es un mecanismo general para la detección de señales débiles.

En el 2017, van der Groen y colaboradores a partir de un estudio realizado en humanos demuestran que la RE puede mejorar la detección de patrones visuales débiles, como barras en blanco y negro o puntos luminosos. Los investigadores utilizaron una técnica llamada adaptación sensorial para manipular el nivel de ruido interno del sistema visual. Encontraron que los participantes podían detectar patrones más débiles cuando el nivel de ruido interno se ajustaba a un valor óptimo, lo que sugiere que la RE estaba amplificando la señal débil.

Adicionalmente en el mismo año, Schilling y colaboradores, en un estudio en ratas investigaron el papel que componía la RE en la detección de sonidos débiles en ambientes de tipo ruidosos, para esto, los investigadores utilizaron la técnica EEG para registrar la actividad neuronal en la corteza auditiva de las ratas. De la misma manera, A Schilling encontraron que la respuesta neuronal a sonidos débiles se amplificaba cuando las ratas estaban expuestas a ruido de fondo, lo que indica que la RE estaba amplificando la señal débil.

4. Historia de la Electroencefalografía: desarrollo, aplicaciones y funcionamiento.

En 1875 el científico británico Richard Caton logró el primer registro de señales neuronales corticales del cerebro de conejos y monos, años más tarde en el siglo XX, en el Instituto de Neurología de Montreal, los psiquiatras alemanes Wilder Penfield y Herbert Jasper fueron los que sentaron las bases de la electroencefalografía (ECoG) en humanos, la cual es una técnica que tiene como fundamento el registro electroencefalográfico realizado con electrodos colocados generalmente de forma epidural, es decir por encima de la capa duramadre, o de forma subdural como se puede observar en el inciso a) de la imagen 1. Entonces la funcionalidad de ECoG es la medición directa de la actividad eléctrica del cerebro en su totalidad o secciones de interés. Desde entonces esta técnica ha desempeñado muchas funcionalidades en el campo de la neurociencia clínica y científica, permitiendo así el aporte de información invaluable sobre la actividad cerebral con resolución espacial y temporal. Las aplicaciones de ECoG son variables, pero sus usos más destacables es la localización de áreas epileptogénicas para la ubicación origen de la actividad cerebral anormal en pacientes con epilepsia (Vakani y Nair, 2019); la planificación de la función cerebral, para el mapeo de áreas funcionales del cerebro para pacientes en condiciones preoperatorias; como último se encuentra la investigación de la función cerebral, se utiliza en investigaciones para estudiar regiones funcionales del cerebro durante la estimulación cognitiva (Miller y Hermes, 2019).

Los prototipos comunes de registro en ECoG consisten en discos circulares eléctricamente conductores llamados electrodos elaborados con oro, plata o bronce (dependiendo del material de elaboración su conducción puede variar). Los electrodos son incrustados en láminas de silicona en forma de matriz, y la cual se coloca debajo del cráneo sobre la superficie del cerebro (inciso b), Figura 2).

En comparación con los métodos de registro no invasivos como la electroencefalografía (EGG), la técnica ECoG al ser invasiva permite que los registros sean potencialmente específicos y la amplitud de la señal sea hasta cinco veces mayor que los registros de electrodos en EGG con respecto al área de la corteza que se encuentra justo debajo de la matriz de electrodos (Branco et al., 2023).

La técnica es una herramienta valiosa como se ha mencionado, sin embargo, también presenta algunas limitaciones importantes a considerar. La principal desventaja de la ECoG es que es una técnica de tipo invasiva. La técnica implica implantar la matriz de electrodos directamente sobre la superficie del cerebro, lo que requiere de un procedimiento quirúrgico y conlleva a riesgos asociados, como el sangrado, infección o daño cerebral.

Los artefactos son otra limitación importante en este estudio, ya que los registros de ECoG pueden verse afectadas por ruido, o señales eléctricas generadas por los músculos oculares o movimiento de la cabeza. Estos artefactos pueden dificultar la dificultad y a su vez el análisis de la actividad cerebral que se esté representando.

La limitación con respecto al área cubierta puede ser variable, ya que depende con el tipo y tamaño de matriz de electrodos que se esté empleando (Allen et al., 2020); sin embargo, cabe destacar que los instrumentos y equipo que se utiliza en esta técnica suele ser difícil de adquirir y realizarlo requiere de experiencia, cautela y material necesario suficiente.

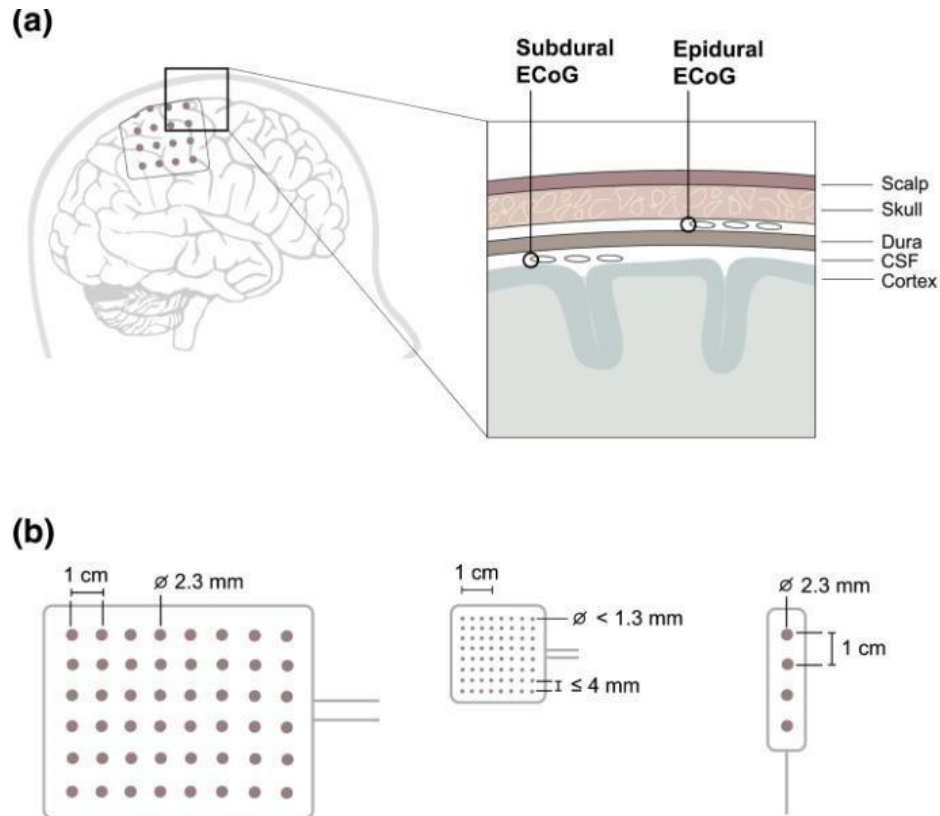


Figura 2. Definición del tamaño, colocación y forma de la matriz prototipo de electrodos. El inciso A) presenta una representación esquemática de la ubicación de los electrodos ECoG en relación con la superficie cerebral, distinguiendo entre la colocación subdural (debajo de la duramadre) y epidural (sobre la duramadre). El inciso B) ilustra el diseño prototipo de una matriz para ECoG. (Adaptado de Branco et al., 2023)

4.1 Mapeo cortical y representación sensorial

Esta técnica de registro con alta resolución espacial tiene mucha relevancia y gran futuro ya que al estudiar la actividad eléctrica de estas áreas corticales mencionadas anteriormente permiten conocer ampliamente el registro de las zonas en tiempo real, la sensibilidad neuronal y la resolución espacial de grupos de neuronas interconectadas.

Según Miller y colaboradores (2010) para la comprensión de los mecanismos neuronales subyacentes a la percepción visual compleja y auditiva, se necesita un análisis espectral

cruzado en tiempo real para identificar los patrones de conectividad funcionales entre la corteza visual, para Miller y col, el mejor método fue la utilización de ECoG, ya que la combinación de tiempo-frecuencia y mapeo paramétrico es lo que se necesita para un registro completo en su estudio.

Estudios de Leaver, A. M., y colaboradores (2019) realizaron grabaciones de ECoG en registros en el córtex auditivo en respuesta a la localización específica de diferentes sonidos con el fin de profundizar los patrones de actividad cerebral asociados con diferentes estímulos aditivos. Los resultados revelaron que la actividad neuronal en el córtex auditivo codifica información sobre frecuencia, intensidad y timbre de los sonidos. La técnica ECoG permitió registrar de manera precisa la sensibilidad acústica a diferentes estímulos en la corteza auditiva.

Antecedentes Específicos

Procesamiento Sensitivo Especificado: Sensitivo, Auditivo y Visual.

1. Sistema Somatosensorial

El sistema somatosensorial, también conocido como sistema somatosensitivo, es el más diverso de los sistemas sensoriales porque a medida es responsable de una gran gama de sensaciones, como lo son: el tacto, presión, vibración, posición de las extremidades, temperatura y dolor. Estas sensaciones a su vez son traducidas por receptores especializados que se encuentran en la piel o músculos que envían la información al sistema nervioso central para su procesamiento. Este sistema incluye subsistemas especializados funcionalmente distintos que ayudan en la detección de estímulos mecánicos como el tacto ligero, la vibración, la presión y la tensión cutánea. A pesar de su diversidad, todos los receptores

somatosensitivos operan esencialmente de la misma manera, mediante la transducción de señales mecánicas o térmicas en impulsos neurales que viajan hasta el cerebro y la médula espinal para su procesamiento e interpretación (Purves et al., 2018).

1.2 Vías Somatosensoriales

Existen dos tipos de sistemas para enviar la información una vez se encuentra traducida, uno de ellos tiene por nombre Sistema Anterolateral (SA) que se encarga del envío de información de dolor y temperatura; adicionalmente el segundo sistema se llama, Sistema de las Columnas Dorsales o también conocida como Lemnisco Medial (SLM), su función es la transmisión de información de tacto específico, forma, textura, peso, vibración y propiocepción.

Neuronas de ambas vías llevan información desde médula espinal o el tallo cerebral, los cuales conducen impulsos desde ambas estructuras al tálamo y este último es el encargado de enviar los impulsos a la corteza somatosensorial (Figura 3).

A su vez, la corteza somatosensorial primaria proyecta conexiones hacia las áreas de la corteza asociativa de orden superior y hacia las estructuras subcorticales que participan en el procesamiento de la información somatosensorial, como se explicará más adelante (Purves, et al., 2018).

Como se visualiza en la figura 3, una forma de diferenciación entre los dos sistemas es que el SA cruza y asciende de forma anterolateral en la médula espinal. En cambio, el SLM asciende de forma homolateral.

Ante una lesión o ausencia de las columnas dorsales en la vía de SLM, la vía SA puede encargarse de mediar funciones de propiocepción de tacto no discriminativo, es decir, definición espacial de objetos no de forma mecánica sino por la temperatura (Purves et al., 2018).

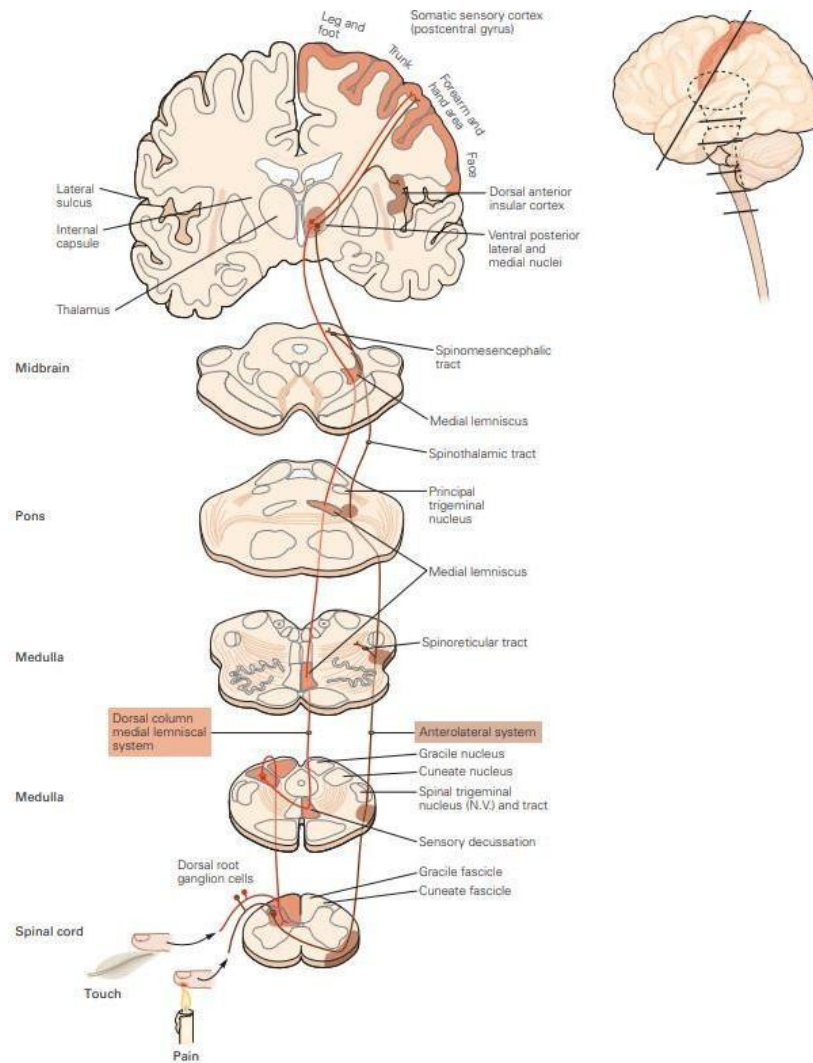


Figura 3. Esquema de las vías somatosensoriales principales: La vía posterior-lemnisco medial y la vía anterolateral. Traducciones de términos de la figura: Touch: Tacto; Pain: Dolor; Spinal cord: Médula espinal; Dorsal root ganglion cells: Células ganglionares de la raíz dorsal; Dorsal column medial lemniscal system: Sistema de la columna dorsal–lemnisco medial; Gracile fascicle: Fascículo grácil; Cuneate fascicle: Fascículo cuneado; Gracile nucleus: Núcleo grácil; Cuneate nucleus: Núcleo cuneado; Sensory decussation: Decusación sensorial; Spinothalamic tract: Tracto espinotalámico; Spinoreticular tract: Tracto espinoreticular; Spinomesencephalic tract: Tracto espinomesencefálico; Principal trigeminal nucleus: Núcleo trigeminal principal; Medial lemniscus: Lemnisco medial; Thalamus: Tálamo; Ventral posterior lateral and medial nuclei: Núcleos ventral posterior lateral y medial; Dorsal anterior insular cortex: Corteza insular anterior dorsal; Internal capsule: Cápsula interna; Lateral sulcus: Surco lateral; Somatic sensory cortex (postcentral gyrus): Corteza somatosensorial (circunvolución poscentral); Leg and foot: Pierna y pie; Trunk: Tronco; Forearm and hand: Antebrazo y mano; Face: Cara. (Tomado de, Kandel et al., 2014).

Por su parte, la información mecanosensitiva del rostro es también transmitida centralmente por un conjunto de neuronas de primer orden que se localizan en el ganglio trigeminal; dichas neuronas envían la información del estímulo al complejo trigeminal del tronco encefálico, el cual procesa y transmite información al tálamo donde se envía la información por neuronas a la corteza somatosensorial primaria.

1.3 Corteza somatosensitiva primaria

La investigación en la corteza somatosensorial, encargada del procesamiento de información táctil y propioceptiva, revela su complejidad y su papel crucial en la percepción sensorial. Múltiples áreas contribuyen a su función, con una activación que responde tanto a estímulos táctiles como nociceptivos, y su modulación mediante la contracción muscular. Los registros magneto encefalográficos en mamíferos revelan áreas S1, S2 y PV, destacando la activación de la corteza somatosensorial primaria contralateral y la segunda corteza somatosensorial bilateral ante la estimulación unilateral del nervio mediano (SKS, 2018). La figura 4 ilustra la corteza somatosensitiva primaria (SI) en humanos se sitúa en el giro poscentral del lóbulo parietal y corresponde a las áreas 3a, 3b, 1 y 2 de Brodmann (Kandel et al., 2014).

A Somatosensory cortex

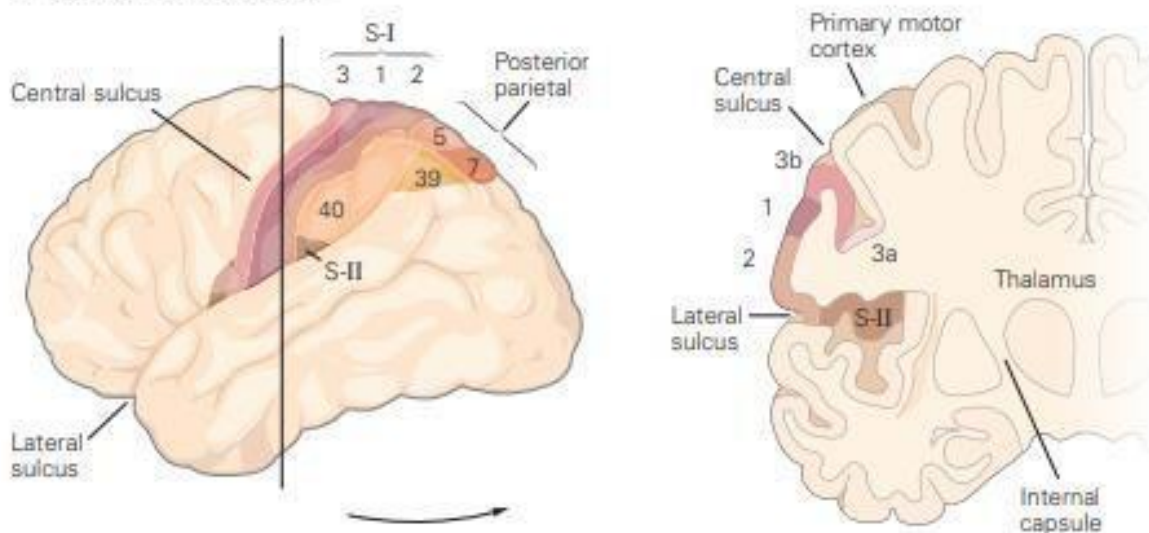


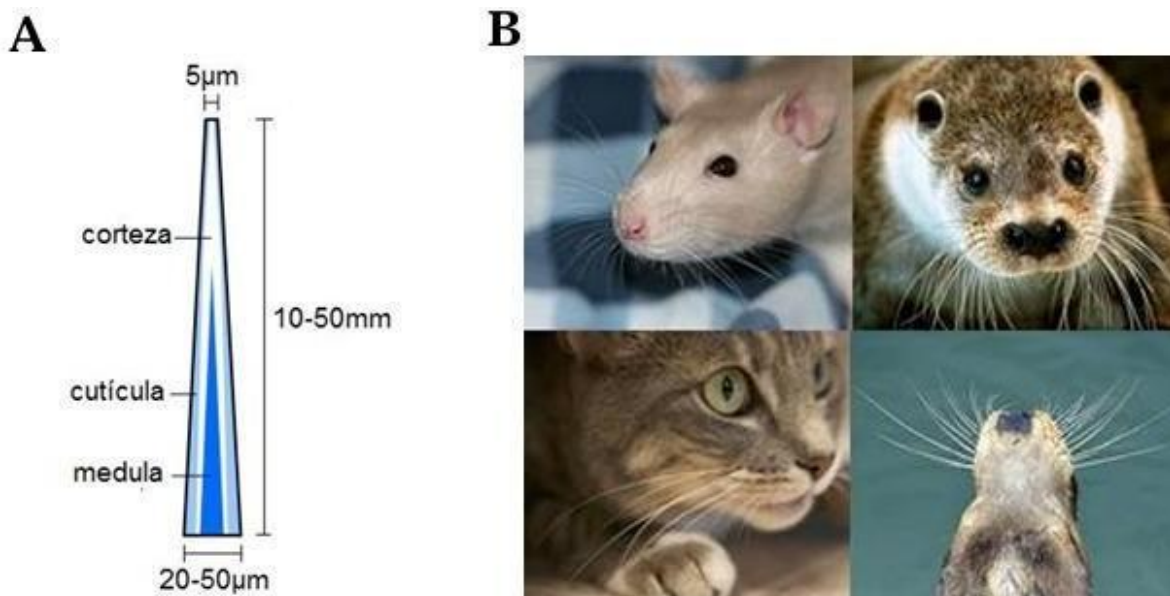
Figura 4. Representación de la región de la corteza humana a partir de la cual se registra actividad eléctrica luego de estímulos mecanosensitivos en diferentes partes del cuerpo. Traducciones de términos de la figura: Somatosensory cortex: Corteza Somatosensorial; Primary motor cortex: Corteza motora primaria; Central sulcus: Surco central; Lateral sulcus:

Surco Lateral; Posterior parietal: Región parietal posterior; Thalamus: Tálamo; Internal capsule: Cápsula interna; S-I: Corteza somatosensorial primaria y S-II: Corteza somatosensorial secundaria (Tomado de, Kandel et al., 2014).

1.4 Pelos táctiles, bigotes o vibrisas

La mayoría de los mamíferos cuentan con pelos táctiles sensoriales, también conocidos como bigotes o vibrisas. Durante la historia, esta estructura se ha asociado con habilidades de supervivencia, incluida la discriminación táctil, cruce de espacio, evaluación de la distancia, entre otros ejemplos (Nereida et al., 2022). En el caso de los gatos, tienen terminaciones nerviosas que son estimuladas al mínimo movimiento del bigote y suministran información acerca de los alrededores inmediatos del animal. En el caso de la nutria al tener un hocico ancho está poblado de largas vibrisas que le permiten captar las vibraciones producidas por sus presas al moverse por el agua.

Particularmente es de interés en este protocolo de investigación, la vibrisa de la rata. Anatómicamente la forma es similar a un cono lineal, en un corte transversal se aprecia como



una médula hueca cerca de la base (Figura 5). En ratas adultas, la longitud es de aproximadamente de 10 a 50 mm, adicionalmente los diámetros oscilan entre 20 y 50 μm en la base del bigote y 5 μm en la punta (Pearson et al., 2007).

Figura 5. A) Representación de la estructura de la vibrisa de una rata. B) Animales que anatómicamente cuentan con el sistema vibrisal: rata, nutria y gato. (Tomado de, Chaparro Lorea et al., 2021).

Cada una de las vibrisas se encuentra asentada en una estructura folicular especializada llamada complejo seno-folicular (CSF), la cual es una región en donde se encuentran los mecanorreceptores. La información táctil obtenida de CSF se proyecta a través del nervio intraorbitario (ION) al núcleo sensorial principal y al núcleo espinal para posteriormente hacer sinapsis en el tronco del encéfalo hacia el tálamo por la vía trigémino-tálamo cortical (Figura 6) (Nereida et al., 2022).

Una vez la información se encuentre en el tálamo esta es proyectada hacia la corteza en barril (BC) que procesa y envía la información a la corteza somatosensorial específicamente en la corteza entorrinal (ORL) para llegar finalmente al hipocampo (Bisler et al., 2002)

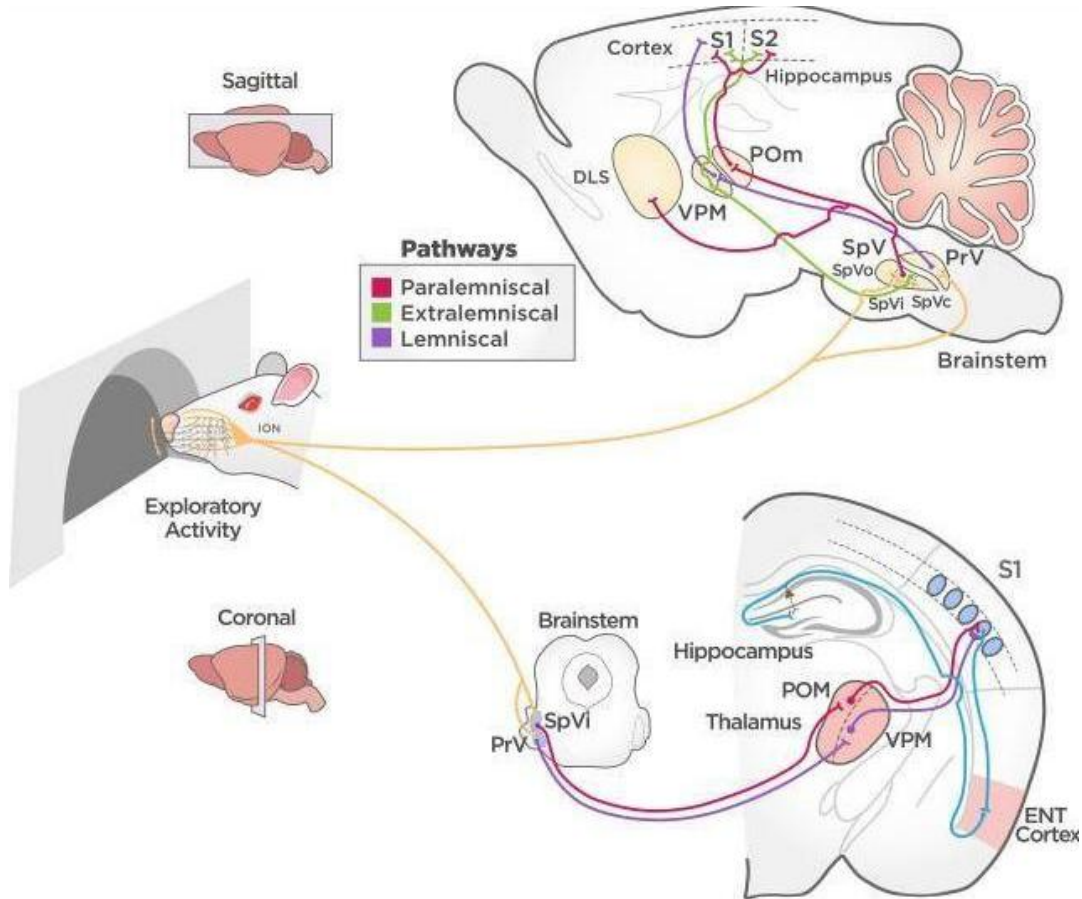


Figura 6. Vía vibrisa trigémino-tálamo-cortical. Traducciones de términos de la figura: Sagittal: Sagital; Coronal: Coronal; Exploratory Activity: Actividad exploratoria; Pathways: Vías; Lemniscal: Lemniscal; Paralemniscal: Paralemniscal; Extralemniscal: Extralemniscal; Cortex: Corteza; S1/S2: Corteza somatosensorial primaria/secundaria; ENT Cortex: Corteza entorrinal; Hippocampus: Hipocampo; Thalamus: Tálamo; Brainstem: Tallo cerebral; PrV (Principal trigeminal nucleus): Núcleo trigeminal principal; SpVI (Spinal trigeminal nucleus, pars interparalis): Núcleo trigeminal espinal, parte interparalis; SpVc (Spinal trigeminal nucleus, pars caudalis): Núcleo trigeminal espinal, parte caudal; SpVo (Spinal trigeminal nucleus, pars oralis): Núcleo trigeminal espinal, parte oral; Pom

(Posterior medial nucleus of thalamus): Núcleo posterior medial del tálamo; VPM (Ventral posteromedial nucleus): Núcleo ventral posteromedial (Tomado de, Nerida et al., 2022).

2. Sistema Auditivo

El sistema auditivo es una red compleja y altamente especializada de estructuras anatómicas y funcionales, despliega su función principal en la detección, procesamiento y percepción de estímulos sonoros en el entorno. Esta intrincada red incluye desde el oído externo, que recibe y canaliza las ondas sonoras, hasta el oído interno y las áreas cerebrales asociadas, donde se decodifican e interpretan los estímulos sonoros. Además de su papel fundamental en la percepción de sonidos y la comprensión del lenguaje, el sistema auditivo también desempeña una función crítica en la determinación de la dirección del sonido, permitiendo así una orientación espacial precisa. (Purves et al., 2018).

La sensibilidad del sistema auditivo para discriminar entre una amplia gama de frecuencias y matices sonoros es esencial para una comunicación efectiva y una experiencia sensorial. Además, su capacidad para interpretar e integrar la información auditiva con otras modalidades sensoriales contribuye significativamente a la percepción general del entorno y al desarrollo de una comprensión holística del mundo que nos rodea. Por otro lado, su papel fundamental en la percepción y la comunicación, el sistema auditivo también desempeña un papel esencial en el equilibrio y la coordinación motora, ya que está estrechamente relacionado con el sistema vestibular en el oído interno. Esta interconexión permite al cuerpo mantener la estabilidad y realizar movimientos coordinados en respuesta a los estímulos sonoros y las señales espaciales. Asimismo, el sistema auditivo tiene la capacidad de adaptarse y ajustarse a entornos sonoros cambiantes, lo que le permite al individuo adaptarse a diversas condiciones auditivas, como ambientes ruidosos o silenciosos. Esta flexibilidad y plasticidad son fundamentales para la capacidad de aprendizaje y la adaptación a entornos auditivos variados, lo que subraya la importancia crucial del sistema auditivo en el desarrollo cognitivo y conductual del individuo (Kandel et al., 2014).

El sistema auditivo se compone de tres partes principales: oído externo (aparato conductor), el oído medio y el oído interno. El oído externo, también conocido como aparato conductor por ejecutar específicamente la función de conducir el sonido, el cual está compuesto por el pabellón auricular, la concha auricular y el meato auditivo. Por su parte, el oído medio incluye la membrana timpánica, que termina en el conducto auditivo externo, y tres pequeños huesos conocidos como martillo, yunque y estribo. Estos huesos también llamados huesecillos, son la clave en la transmisión de las vibraciones del sonido al oído interno. A su vez, el oído interno está compuesto por la cóclea, que es una estructura ósea llena de líquido que se asemeja a la forma de un caracol y es esencial para la percepción del sonido (Purves et al., 2018).

Dentro de la cóclea, existen tres canales llenos de líquido: la escala timpánica, la escala vestibular y la escala media. Estos canales están separados por la membrana tectoria y la membrana basilar. En esta última se encuentran las células sensoriales auditivas conocidas como células ciliadas las cuales son células epiteliales que contienen a los estereocilios, que son cruciales en la conversión de las vibraciones sonoras en señales nerviosas (Purves et al., 2018). Las células ciliadas a su vez se dividen en dos tipos: las células ciliadas internas y externas. Las células ciliadas internas reciben aproximadamente el 80% de las conexiones nerviosas aferentes, mientras que las externas reciben una menor cantidad de estas conexiones (Wang et al., 2022). Las fibras nerviosas aferentes y eferentes terminan en las células ciliadas y su función es la transmisión y procesamiento de la información auditiva.

Este sistema es responsable de la codificación de parámetros esenciales como la frecuencia, la atenuación y la localización espacial de los sonidos, facilitando a su vez la interpretación y la comprensión de los estímulos acústicos (Peterson, et al., 2023).

El Ruido

El ruido se puede definir como una perturbación no deseada en el entorno acústico, que puede ser causada por una amplia gama de fuentes, tanto naturales como artificiales. Estas perturbaciones pueden tener diversas características, incluyendo la aleatoriedad, variedad y periodicidad.

La percepción del ruido es un proceso complejo que involucra mecanismos estocásticos, es decir, que dependen del azar y la variabilidad (Nakamura et al., 2016), pues, para un estímulo existen condiciones que moldean dicho estímulo en una identidad definida, como por ejemplo las variaciones estacionales, es decir que el ruido carece de un patrón regular, puede presentar variaciones estacionarias, es decir, que sus características estadísticas permanecen constantes a lo largo del tiempo. Esto significa que, aunque el ruido sea impredecible en un momento dado, podemos caracterizar su comportamiento promedio.

2.1 Vía Auditiva

El sistema auditivo ha sido considerado como el “camino” que conecta directamente al oído con la corteza cerebral, en esta percepción, se involucra como tal la transmisión de información desde el sistema auditivo periférico hacia los núcleos auditivos centrales a través de una serie de vías. Este proceso implica una secuencia de transmisión que abarca distintos núcleos subcorticales, entre los que se incluyen: el núcleo coclear, los núcleos olivares superiores, el lemnisco lateral, el colículo inferior y los núcleos geniculados mediales (Felix, et al., 2018). Dentro de esta trayectoria la información auditiva se origina en el nervio auditivo, el cual establece sinapsis en núcleo coclear. Posteriormente, la mayor parte de esta información se propaga a través de fibras cruzadas en dirección al complejo olivar superior; desde este punto, el flujo de información asciende por el lado opuesto del tronco encefálico y el encéfalo hasta alcanzar la corteza. Dentro del repertorio de funciones distributivas de los núcleos auditivos centrales existe una distinción entre los conjuntos de neuronas que

participan en relación con la función de sus objetivos (Purves et al., 2018). Existen dos subdivisiones respectivamente, se identifican comúnmente como los sistemas auditivos ascendentes y descendentes. El sistema auditivo ascendente representa la transmisión de señales de los receptores periféricos del oído hacia estructuras centrales para su posterior análisis e interpretación, como se explicó anteriormente; por otro lado, la subdivisión descendente se refiere a la propagación de señales desde centros superiores del sistema nervioso central, hacia áreas periféricas, con el propósito de regular y modular la percepción y respuesta a estímulos sonoros (Wiebe et al., 2022).

Por lo tanto, una vez los potenciales eléctricos de las células ciliadas se convierten en señales neuronales, estas señales viajan al ganglio espiral el cual pasa la información a través del nervio coclear hacia el tronco encefálico. El nervio coclear está formado por dos ramas: la rama anterior y la rama posterior. La rama anterior transporta información sobre sonidos de baja frecuencia, mientras que la rama posterior transporta información sobre sonidos de alta frecuencia, hasta este punto la información es codificada de forma unilateral, sin embargo, una vez que se transmite a la oliva superior se traduce la información de ambos oídos, una vez traducida las señales viajan por los axones hasta el lemnisco lateral hasta llegar al colículo inferior donde se da la integración auditiva del oído izquierdo que se procesa principalmente en el hemisferio cerebral derecho, y viceversa. El núcleo medial geniculado transmite esta información a la corteza auditiva primaria y secundaria en donde las señales se procesan en detalle, incluyendo la frecuencia, la intensidad y la ubicación del sonido. Parte de la información auditiva también llega a partes del tálamo y colículo superior, en estas estructuras se permite crear mapas auditivos y a su vez actuar como centros de relevo, reenviando las señales a la corteza auditiva (Purves et al., 2018).

2.2 Corteza Auditiva

Es la estructura diana principal de las fibras ascendentes. Adicionalmente la corteza auditiva humana se subdivide en la corteza auditiva primaria, que se localiza en la circunvalación temporal superior del lóbulo temporal y recibe aferencia desde la división

del complejo geniculado medial, por tanto, contiene un mapa tonotópico (organización espacial de las células auditivas) extenso. Las áreas del cinturón de la corteza reciben aferencias de áreas del cinturón del complejo geniculado medial, por lo tanto, son menos precisas en su organización tonotópica. Como se ilustra en la figura 7 del lado izquierdo, la corteza auditiva primaria contiene un mapa topográfico de la cóclea, que representa superficies receptoras periféricas, como las frecuencias a lo largo de la membrana basilar.

La corteza auditiva tiene una distribución neuronal tonotópica con respecto a respuestas sonoras percibidas, por lo que la predisposición de las neuronas se encuentra representada por un mapa sistemático de reconocimiento de frecuencias. Las neuronas que sintonizan a frecuencias regularmente bajas se encuentran en el extremo rostral de la corteza auditiva primaria, mientras que las neuronas que responden a frecuencias altas se encuentran en la región caudal (Oertel y Doupe., 2012).

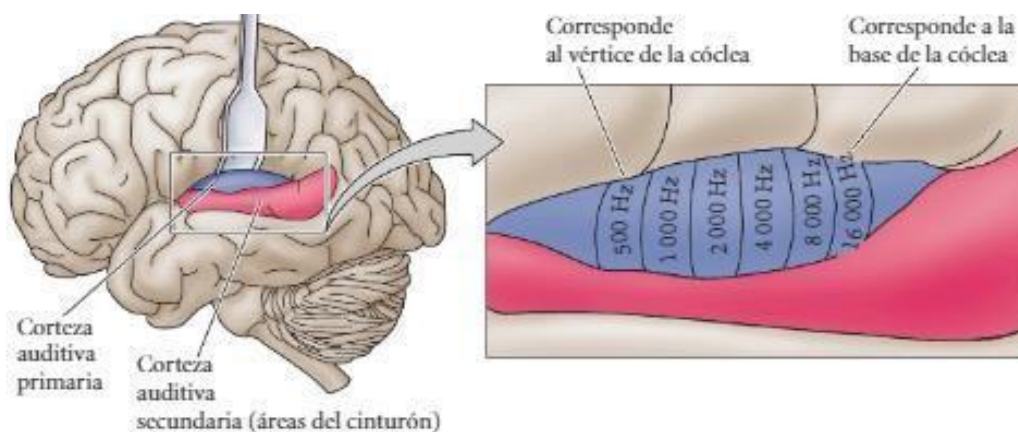


Figura 7. Corteza auditiva humana; diagrama en vista lateral izquierda. Se muestra en color rosa las áreas del cinturón de la corteza auditiva, en cambio en color azul la región de la corteza auditiva primaria. En el lado izquierdo, la imagen señala la organización tonotópica a nivel de la cóclea (Tomado de, Purves et al., 2018).

3. Sistema Visual

El sistema visual es un complejo conjunto de órganos y procesos que nos permiten percibir la luz y convertirla en una imagen. Este sistema abarca desde los ojos, que capturan la luz, hasta el cerebro, que interpreta la información visual y la convierte en nuestra experiencia visual. Está organizado en corrientes funcionales, como las corrientes dorsal y ventral, el sistema visual procesa una amplia gama de información visual, desde la detección y muestreo de brillo y color en la corteza visual primaria hasta el reconocimiento de formas, objetos, movimiento, profundidad y relaciones espaciales (Felleman, 2001).

Los ojos son los órganos que permiten que se dé el proceso de transducción de energía fótica a potenciales de acción. La anatomía del ojo tiene la forma de una esfera, la cual está dividida en tres capas: interna, media y externa. La capa interna es la responsable de contener a la retina, la cual posee neuronas que son sensibles a la luz y son capaces de enviar señales eléctricas hacia el sistema nervioso central. La capa media presenta tres estructuras distintas pero continuas, denominadas tracto uveal, y corresponden a las estructuras coroides, cuerpo ciliar y el iris, esta última es la responsable de ajustar los movimientos de la pupila. Por su parte, la capa externa está compuesta por la esclerótica que se transforma en la córnea que es un tejido transparente que permite que los rayos de luz entren en el ojo.

Los rayos de luz una vez que entran, atraviesan dos líquidos distintos antes de compactar la retina. Detrás de la córnea, se encuentra la cámara anterior, un espacio lleno de humor acuoso. Este líquido transparente, producido por los procesos ciliares en la cámara posterior, fluye a través de la pupila hacia la cámara anterior, bañando y nutriendo las estructuras oculares. Entre el dorso del cristalino y la superficie de la retina, se encuentra el humor vítreo. Esta sustancia gelatinosa, que representa alrededor del 80% del volumen del ojo, juega un papel crucial. No solo ayuda a mantener la forma esférica del globo ocular, proporcionando soporte a la retina, sino que también actúa como un amortiguador, protegiendo las estructuras delicadas del ojo de golpes y vibraciones, también posee propiedades adicionales que contribuyen a la salud ocular, entonces, su transparencia permite el paso de la luz hacia la retina, y su composición química ayuda a mantener el equilibrio de presión dentro del ojo,

esencial para una visión adecuada (Purves et al., 2018). El sistema visual es comúnmente comparado con el funcionamiento de una cámara, sin embargo, a diferencia de ésta, el sistema visual crea una representación tridimensional a partir de proyecciones bidimensionales en la retina. Además, una cámara reproduce por puntos de intensidad de luz en un campo visual, en cambio el cerebro analiza los diferentes componentes en la escena visual separando las características con el fin de determinar qué estímulos lumínicos pertenecen a cada característica (Kandel et al., 2014).

Cambios de Luminancia

La mayor parte de las imágenes proyectadas en la retina son derivaciones especializadas en la intensidad de lumínica, y esto se debe a que cuando se da el proceso de detección del estímulo y llega la información lumínica a las células ganglionares del proceso trifásico, la respuesta de estas células depende de la distribución de la luz dentro de su campo receptivo, es decir, que tanto la luz incide dentro de la región del espacio ganglionar en presencia de un estímulo.

La distribución de un punto de luz en el centro del campo receptivo de una célula ganglionar que produce una descarga de potenciales de acción se denomina “encendido”, en cambio, cuando de igual forma se produce un estímulo, pero disminuye la frecuencia de descarga, se denomina “apagado”. Por lo tanto, las células de encendido aumentan la frecuencia de descarga a los incrementos de luminancia dentro del campo receptivo, mientras que las células de apagado incrementan su frecuencia de descarga ante decrementos de luminancia en el campo receptivo (Purves et al., 2018).

3.1 Vía Visual

En la figura 8 se ilustra la vía central de procesamiento visual. Una vez que los axones de las células ganglionares llegan al núcleo geniculado dorsolateral del tálamo, recibe información ipsilateral (temporal) y contralateral (nasal) la cual envía de igual forma axones hacia la corteza cerebral a través de la cápsula interna. Estos axones atraviesan una porción de la cápsula interna llamada radiación óptica hasta llegar a la corteza visual primaria o corteza estriada (área 17 de Brodmann) (Purves, et al., 2018).

La información a su vez también puede llegar a núcleos talámicos del núcleo geniculado pulvinar, tiene la función de hacer relevo entre áreas corticales para complementar conexiones directas antes formadas (Kandel et al., 2014).

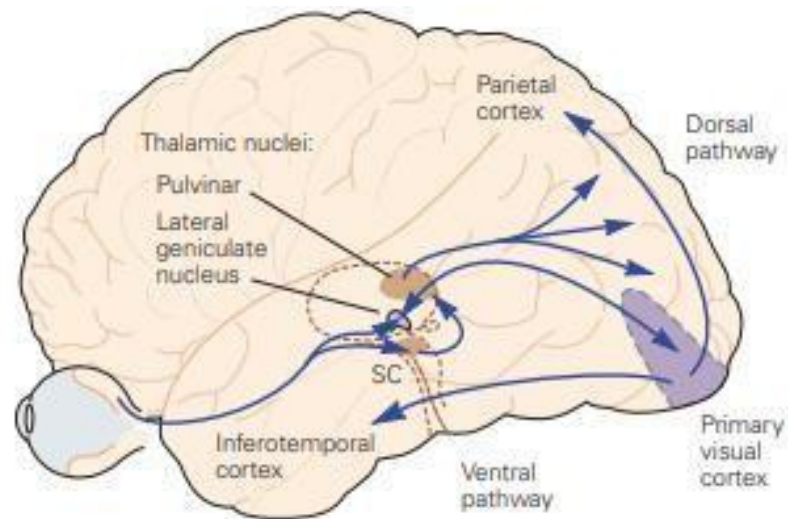


Figura 8. Vía de procesamiento visual central. Traducciones de términos de la figura: Thalamic nuclei: Núcleos talámicos; Parietal cortex: Corteza parietal, Dorsal pathway: Vía dorsal; SC (Superior Colliculus): Colículo superior; Pulvinar: Pulvinar; Lateral Geniculate nucleus: Núcleo geniculado lateral; Inferotemporal cortex: Corteza inferotemporal; Ventral pathway: Vía ventral y Primary visual cortex: Corteza visual primaria. (Tomado de, Kandel et al., 2014).

3.2 Corteza Visual

La corteza lateral primaria visual, situada en el lóbulo occipital, despliega un papel crucial en la recepción, integración y procesamiento de la información visual (Huff, 2019). Dividida en seis áreas distintas, cada una con funciones y estructuras específicas, la corteza visual abarca un territorio especializado en la interpretación del mundo visual (Huff, 2019). De modo que, los axones del núcleo geniculado lateral terminan prioritariamente en la capa cortical 4 (4C), o también conocida como capa de entrada está compuesta por una clase de neurona, llamada estrella espinosa, para así continuar con la vía de procesamiento. Sin embargo, en capas más superficiales de la corteza visual (1 A, 2/3 B) contienen otro tipo de neuronas, que son las neuronas piramidales que se encargan principalmente de proyecciones a las áreas corticales extraestriadas. Por su parte, aquellas proyecciones que se encuentran en capas más profundas (5 D, 6 E) envían sus axones a puntos diana subcorticales (Purves et al., 2018).

Razón por la cual la corteza visual ha sido una de las más estudiadas, pero también más compleja de comprender, ya que su organización no es simple ya que adicionalmente se encarga de eventos de dominancia ocular, orientación y preferencia de color de forma íntegra (Kandel et al., 2014).

CAPÍTULO 2

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las investigaciones descritas en la introducción, se ha concluido que regiones como la corteza cerebral, tálamo y mesencéfalo contienen centros de integración multisensorial. Estas regiones procesan y combinan información de diferentes sentidos para crear una experiencia sensorial coherente. Por lo tanto, la comprensión de los mecanismos de integración multisensorial en el cerebro es esencial para el avance de la neurociencia básica y aplicada, así como para el desarrollo de estrategias terapéuticas en trastornos neurológicos en que la integración multisensorial se ve afectada.

El registro electrocorticográfico (ECoG) constituye una herramienta clave para estudiar la dinámica de los potenciales evocados por estímulos sensoriales, ya que ofrece alta resolución temporal y espacial. Sin embargo, la investigación en modelos animales enfrenta limitaciones metodológicas. La mayoría de los sistemas disponibles no permiten integrar, de manera sincrónica, estímulos de diferentes modalidades (mecánica, auditiva y visual) con registros simultáneos con multielectrodos en ambos hemisferios cerebrales. Esta carencia dificulta el desarrollo de protocolos experimentales reproducibles, necesarios para estudios de modulación multisensorial mediante intervenciones farmacológicas o estimulación eléctrica transcraneal. Por ello, es necesario diseñar y validar un sistema experimental, con pulsos de sincronía y multielectrodos, que supere estas limitaciones, con el fin de sentar las bases para investigaciones futuras de carácter traslacional.

HIPÓTESIS

La implementación de un sistema experimental que integre dispositivos de estimulación multisensorial y registro electrocorticográfico bilateral de alta precisión permitirá obtener datos confiables sobre potenciales multisensoriales en la rata, facilitando el desarrollo de metodologías aplicables a estudios de modulación sensorial.

OBJETIVOS

GENERAL

Desarrollar y validar un sistema experimental para el análisis electrocorticográfico de potenciales multisensoriales en la rata, que sirva como base metodológica para investigaciones futuras orientadas al estudio de la modulación sensorial.

PARTICULARES

- I. Diseñar, construir y montar dispositivos de estimulación mecánica, sonora y lumínica, junto con un multielectrodo de 14 canales (arreglo 7x2) para el registro electrocorticográfico bilateral en la rata.
- II. Obtener, procesar y analizar los datos experimentales de potenciales multisensoriales en la rata, aplicando protocolos de estimulación separada y simultánea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Modelo de estudio y aspectos éticos

El procedimiento experimental se realizó en las instalaciones del Laboratorio de Neurofisiología Integrativa del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Se realizaron experimentos en 5 ratas wistar adultas (250 ± 300 gramos) sin distinción de sexo las cuales fueron proporcionados por el bioterio “Claude Bernard” de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Todos los experimentos fueron realizados en estricta conformidad con respecto a la Norma Oficial Mexicana para el cuidado y uso de animales de laboratorio: Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999). Además, se añadieron los códigos bioéticos más actuales relacionados con la experimentación con animales, incluyendo las guías para el cuidado y uso de animales de laboratorio de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (Guide For the Care and Use of Laboratory Animals, 1985) y el Comité Directivo de la Comunidad Europea del 24 de noviembre de 1986 (86/609/EEC), en concordancia con la Guía de los Institutos Nacionales de Salud para el cuidado y uso de animales de laboratorio (85-23, revisada en 1985).

Es importante destacar que todos los protocolos y procedimientos fueron rigurosamente evaluados y aprobados por el Comité de Bioética de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, garantizando así el cumplimiento de los más altos estándares éticos en la investigación científica.

Criterios de inclusión/exclusión/eliminación

Para la selección de los modelos de estudio idóneos se emplearon los siguientes criterios:

De inclusión:

- I. Modelos de sexo indistinto.
- II. Modelos en un rango de edad de 2.5 a 3 meses de edad.
- III. Modelos con peso aproximado 250 a 300 gramos.
- IV. Los modelos no deben presentar lesiones o daños evidentes que puedan alterar sus capacidades sensoriales (táctiles, visuales, vestibulares, auditivas).
- V. En el caso de que el sujeto sea hembra, este no deberá estar en estado de gestación.
- VI. El sujeto no debe estar alterado genéticamente o sobre alguna fisiopatología de cualquier tipo.

De exclusión:

- I. Modelos que superan o están por debajo de los 2.5 a 3 meses de edad.
- II. Modelos que superan o están por debajo de los 250 a 300 gramos.
- III. Modelos que presenten lesiones o daños sensoriales.
- IV. Modelos en etapa de gestación.
- V. Modelos alterados genéticamente.

De eliminación:

- I. Modelos que presentaron problemas en su actividad cardiaca o respiratoria, y que afectan el registro electrocorticográfico.
- II. Modelos que murieron durante el registro electrocorticográfico.
- III. Modelos cuya impedancia de los electrodos fuera mayor.

IV. Modelos con artefactos de movimiento por la respiración o artefactos eléctricos.

Anestesia

Los animales se anestesiaron inicialmente con una mezcla de Ketamina, Xilacina y Acepromicina en dosis explicadas en la tabla 1 respectivamente. Esta mezcla fue administrada por medio de una inyección intraperitoneal con una jeringa ultrafina de 6mm. El nivel de anestesia será controlado por medio de dosis de mantenimiento periódicas durante el registro.

La temperatura de los biomodelos se mantuvo a 36°- 37° C, por medio de una lámpara de calor radiante durante todo el experimento, y lidocaína en partes del músculo cerca del cerebro por si existe alguna señal de dolor.

| Tipo | Sujeto | Fármacos | Proporciones | Tiempo de efecto aproximado | Vía de administración |
|---------------|---------------|-----------------|---------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Inducción | Rata adulta | Ketamina | 70 mg x kg | 40 minutos aprox. | Intraperitoneal |
| | | Xilacina | 10 mg x kg | | |
| | | Acepromicina | 1.5 mg x g | | |
| Mantenimiento | | Ketamina | 20 mg x kg | 50 min aprox. | |
| | | Xilacina | 3 mg x kg | | |
| | | Acepromicina | 0.5 mg x kg | | |

Tabla 1. Cuadro de anestesia y analgesia quirúrgica para cada sujeto experimental. (Datos tomados de: Tesis de Licenciatura “Análisis multiunitario de la excitabilidad neuronal después de la estimulación eléctrica ruidosa de los barriles”, Diana Guadalupe Cruz Gómez, 2021).

1. PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN

1.1 Obtención de potenciales provocados

El efecto de la anestesia se corroboró a través del reflejo palpebral y del reflejo de retirada después de 20 minutos aplicada la anestesia.

Una vez verificado esto el animal fue colocado en el equipo estereotáxico, revisando a detalle su temperatura y actividad respiratoria, a su vez serán colocados los electrodos de registro en las extremidades posteriores, para el monitoreo constante de la actividad cardiaca. Adicionalmente se desinfectó la zona de la cabeza del animal, y se aplicó lidocaína tópica sobre la piel de la cabeza del animal antes de realizar la incisión sagital para exponer al cráneo. Posteriormente se realizó una incisión en sagital para exponer el cráneo del modelo, seguidamente se empleó una cuadrícula con marcación milimétrica para localizar la disposición espacial de la matriz de multielectrodos sobre el cráneo y se marcó la ubicación de los 14 electrodos de la matriz. Una vez realizado lo anterior, con el cráneo expuesto se siguieron las coordenadas del boceto, para posteriormente realizar pequeños trépanos circulares de ~2 mm de profundidad y un ~1 mm de diámetro en la bóveda craneal con un micro-taladro de baja velocidad, con el fin de exponer zonas de la corteza. Una vez realizados los 14 agujeros, de ser necesario se les colocará un pequeño algodón con solución salina en cada uno de los trépanos para que a partir de entonces introducir los electrodos en cada agujero (Imagen 9).

A) Anestesia

Rata Wistar
Sexo indefinido 2.5 - 3 meses;
250 - 300 gr

Mezcla:

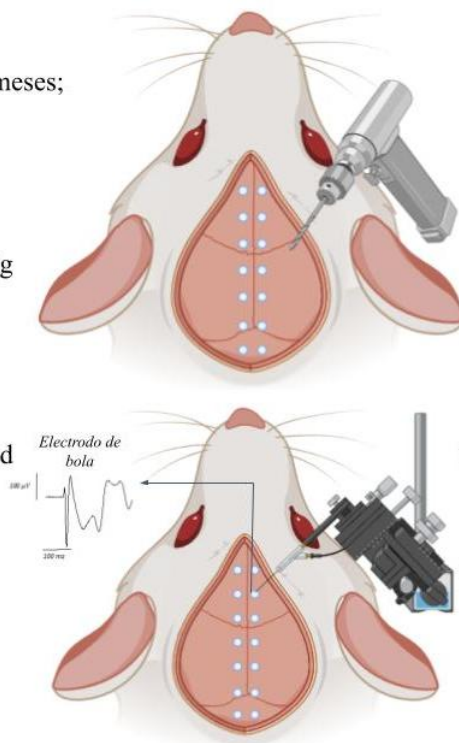
Xilacina.... 10 mg/Kg
Ketamina....70 mg/Kg
Acepromicina...1.5mg/Kg

Cirugía

1. Incisión sagital - exposición del cráneo
2. Trepanos circulares de ~2- 1 mm de profundidad con micro-taladro.

B) Registro

Matriz de multielectrodos de Ag.
Sistema de Maniulador 3D.
Estimulador Master 8.

**Estimulación****Potenciales Sensoriales Provocados (PSP).**

- I. *Potenciales Somatosensoriales Provocados* - Protracción de vibras por pulsos mecánicos con frecuencia de 1Hz.
- II. *Potenciales Visuales Provocados* - estímulos luminosos con frecuencia, de 0 a 85 Lx.
- III. *Potenciales Auditivos Provocados* - estímulos auditivos binauralmente con frecuencia de 0 - 92 dB.
- IV. *Potenciales Multisensoriales Provocados* - Estímulos somatosensoriales, visuales y auditivos sincronizado.

Figura 9. Obtención de potenciales provocados. Se muestra el esquema para generar potenciales provocados somatosensoriales, visuales, auditivos y multisensoriales en la rata anestesiada. A. Se muestra el tipo de registro mediante electrodo de plata clorurada (Ag) de superficie sobre las cortezas sensitivas. B) Se muestra el tipo de registro para la actividad eléctrica multiunitaria la cual se hará mediante una matriz de electrodos de Ag de forma epidural.

1.2 Obtención de potenciales somatosensoriales provocados (PPs)

Estimulación mecánica

La estimulación mecánica del grupo de vibrisas del lado derecho de cada animal permitió realizar el registro de los potenciales provocados somatosensoriales en la zona de la corteza somatosensorial, o barriles. El registro se realizó mediante estímulos protráctiles con un pulso de duración de 1 ms a 1 Hz, cuyos estímulos se aplicaron mediante un transductor mecánico de tipo Chubbuck, con un medidor de estimulación a tiempo de trigger mediante Master 8-Canal 6. La figura 10 inciso a), ilustra el arreglo experimental y como el conjunto de vibrisas se estimularon en masa para la producción eléctrica cerebral mayoritaria en la corteza de los barriles. Registramos que los PPs en la región de la corteza de los barriles en donde el promedio de los PPs proyecta su máxima amplitud. Posteriormente se digitalizaron con el sistema NeuroScan 3.0 Stim (v. 3.0) con una frecuencia de muestreo de 500 Hz o 1000 Hz en la modalidad de DC y con filtros pasa-bandas abiertos.

1.3 Obtención de potenciales visuales provocados (PPv)

Estimulación visual

La estimulación visual fue de tipo binocular y permitió el registro de los potenciales provocados visuales. El registro consiste en estímulos luminosos con un pulso de luz blanca asistida con un par de LEDs conectados a un estimulador Master-8 con una frecuencia de 5 ms a 1 Hz, de 0 a 85 Lx. La figura 10 inciso b) ilustra el arreglo experimental y la integración de ambos ojos (izquierdo/derecho) los cuales se estimularon sincrónicamente para la producción eléctrica cerebral mayoritaria en la corteza visual. Registramos que los PPv en la

región de la corteza visual en donde el promedio de los PPv proyecta su amplitud constante. Posteriormente se digitalizaron con el sistema NeuroScan 3.0 Stim (v. 3.0) con una frecuencia de muestreo de 500 Hz o 1000 Hz.

1.4 Obtención de potenciales auditivos provocados (PPa)

Estimulación auditiva.

La estimulación auditiva fue de tipo binaural y permitió el registro de los potenciales provocados visuales. El registro consiste en estímulos auditivos mediante un ruido auditivo (0 - 92 dB) a través de un par de canales conectados a un estimulador Master-8. La figura 10 inciso c) ilustra el arreglo experimental y la integración de ambos oídos (izquierdo/derecho) los cuales se estimularon sincrónicamente para la producción eléctrica cerebral mayoritaria en la corteza auditiva. Registramos que los PPa en la región de la corteza visual en donde el promedio de los PPa proyecta sus proyecciones. Posteriormente se digitalizaron con el sistema NeuroScan 3.0 Stim (v. 3.0) con una frecuencia de muestreo de 500 Hz o 1000 Hz.

1.5 Obtención de potenciales multisensoriales provocados (PPm)

Estimulación multisensorial (visual, somatosensorial, auditiva)

Se registró simultáneamente los estímulos sensoriales: mecánicamente las vibrisas contralaterales del lado derecho, binaural (oídos derechos/izquierdo) y binocular (ojos derechos/izquierdo) durante un periodo de tiempo de 10 minutos (Figura 10, inciso d). Empleamos la matriz de electrodos de plata clorurada (Ag), con las mismas frecuencias de estimulación detalladas con anterioridad. Para evitar la pérdida de la información de registro, las señales no se filtraron fuera de línea. No fue necesario filtrar ya que nuestros

registros se mantuvieron estables y limpios. Cada una de las respuestas obtenidas del área cortical exhibieron una ráfaga mayor de amplitud al integrar los estímulos sensitivos.

Protocolo de Estimulación

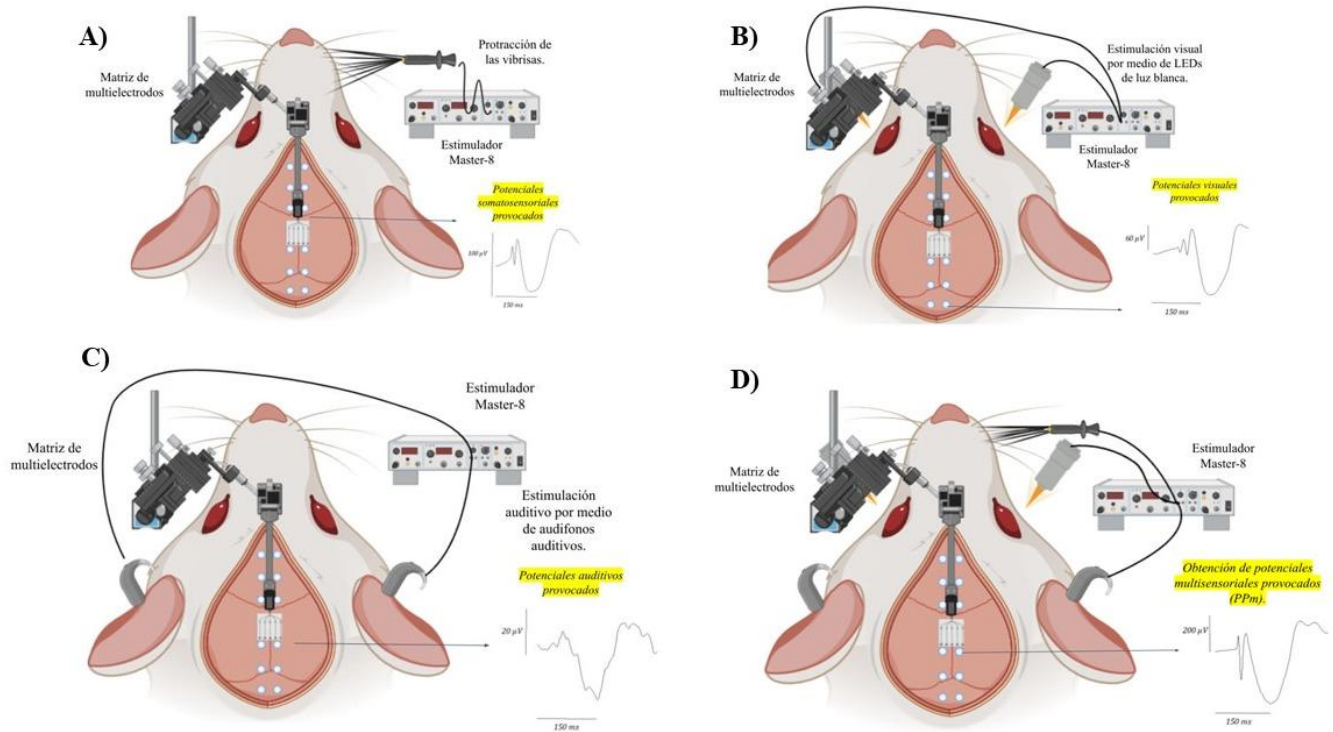


Figura 10. Esquema del arreglo experimental que ilustra diferentes tipos de estimulación sensorial y su procesamiento a nivel cortical. (A) Protracción de vibrisas (estímulo mecánico) con respuesta en la corteza de barriles. (B) Estimulación visual con respuesta en la corteza visual. (C) Estimulación auditiva con respuesta en la corteza auditiva. (D) Estimulación multisensorial (PPm), integrando estímulos visuales, auditivos y somatosensoriales, con una respuesta cortical combinada. Las flechas indican la intensidad de los estímulos que provocaron las respuestas corticales.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

Efecto de la estimulación multisensorial en los potenciales provocados sensoriales simultáneos a nivel de corteza cerebral.

Se analizaron tres ratas Wistar (de un total de cinco). Dos animales quedaron excluidos conforme a los criterios predefinidos por artefactos de movimiento y alteraciones en el funcionamiento de algunos electrodos, por lo que no se consideraron en el análisis final. Los registros poblacionales, obtenidos en 14 canales distribuidos en ambos hemisferios corticales, permitieron construir un mapa funcional de la actividad neuronal bajo cuatro condiciones: somatosensorial, auditiva, visual y multisensorial. En conjunto, se reunieron 164 potenciales electrocorticográficos, lo que incrementó la potencia estadística del estudio y reforzó la solidez de las comparaciones entre condiciones.

Las figuras que se presentan a continuación (Figuras 11 a la 13) ilustran los registros obtenidos de los tres animales, respectivamente, en respuesta a estímulos sensoriales específicos y multisensoriales, destacando la especialización funcional de las distintas regiones corticales estimuladas. Cada potencial provocado corresponde a un canal, el cual representa un electrodo ubicado en una región específica del cerebro; estos electrodos captan la actividad eléctrica de las neuronas cercanas y la transmiten al dispositivo de registro. El eje horizontal indica el tiempo en milisegundos, mientras que los picos en las ondas reflejan los cambios en la actividad eléctrica en respuesta a los estímulos. El eje vertical muestra la amplitud de la señal eléctrica, medida en microvoltios, donde una mayor amplitud señala una actividad eléctrica más intensa. Además, los registros permiten distinguir patrones temporales característicos entre modalidades: un componente temprano que ocurre entre los 20 a los 80 ms, asociado al procesamiento sensorial inicial, seguido de deflexiones de mayor latencia (>100 ms). Dichos cambios se relacionan con mecanismos de integración y modulación intracortical. En la condición multisensorial se observan cambios en la latencia

y magnitud que no siempre corresponden a la suma lineal de las respuestas unimodales (potenciación o supresión), lo que sugiere interacciones entre circuitos convergentes. La variabilidad entre canales refleja la organización espacial de los generadores corticales y la especialización de cada sitio de registro. Por otro lado, se pueden observar diferencias entre los animales.

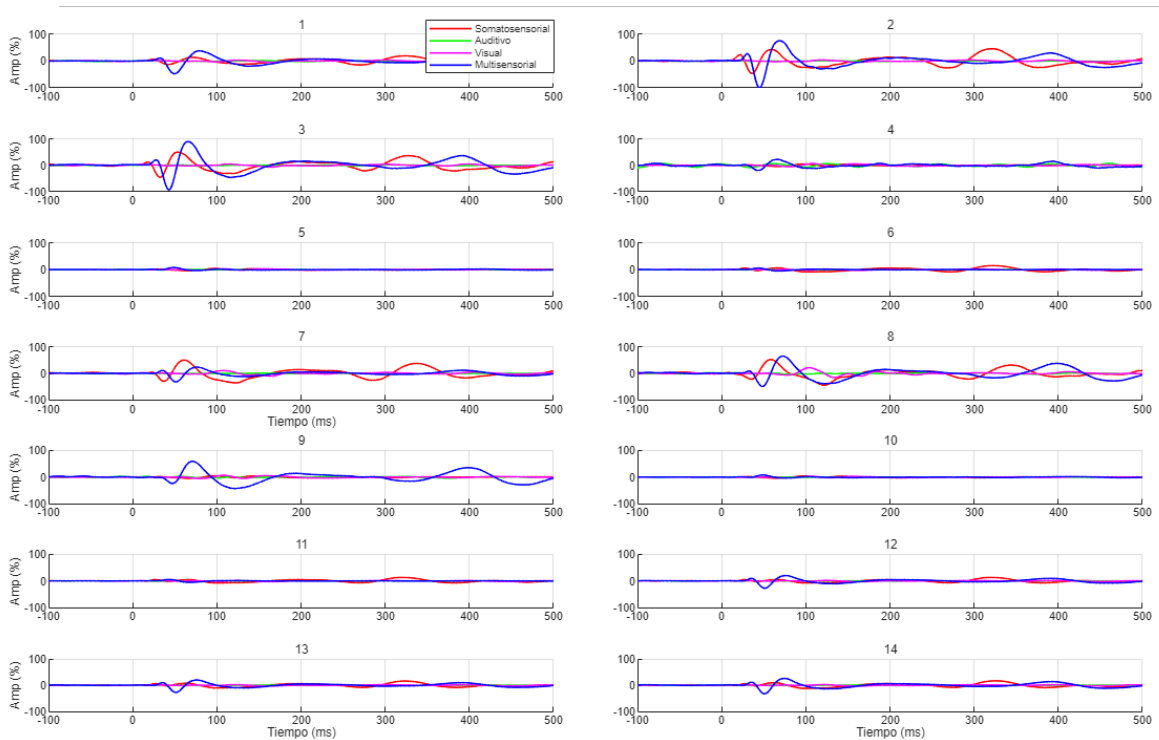


Figura 11. Efecto de la estimulación unisensorial y multisensorial sobre las respuestas neuronales poblacionales en la corteza cerebral para la rata 1. Nótese cómo las respuestas en color azul, que corresponden a los potenciales multisensoriales exhiben una mayor amplitud en la mayoría de los electrodos que los potenciales unisensoriales.

Para facilitar la comparación, los registros se alinearon al inicio del estímulo (tiempo cero) y, al promediar múltiples ensayos por condición, se obtiene una forma representativa de respuesta. Es importante señalar que las figuras incluyen una separación entre los hemisferios derecho e izquierdo del cerebro, lo que permite comparar las respuestas de ambos lados ante los estímulos.

De forma destacada se observa una activación superaditiva para las respuestas multisensoriales con respecto a los potenciales unisensoriales, somatosensorial, auditivo y visual, en los tres animales.

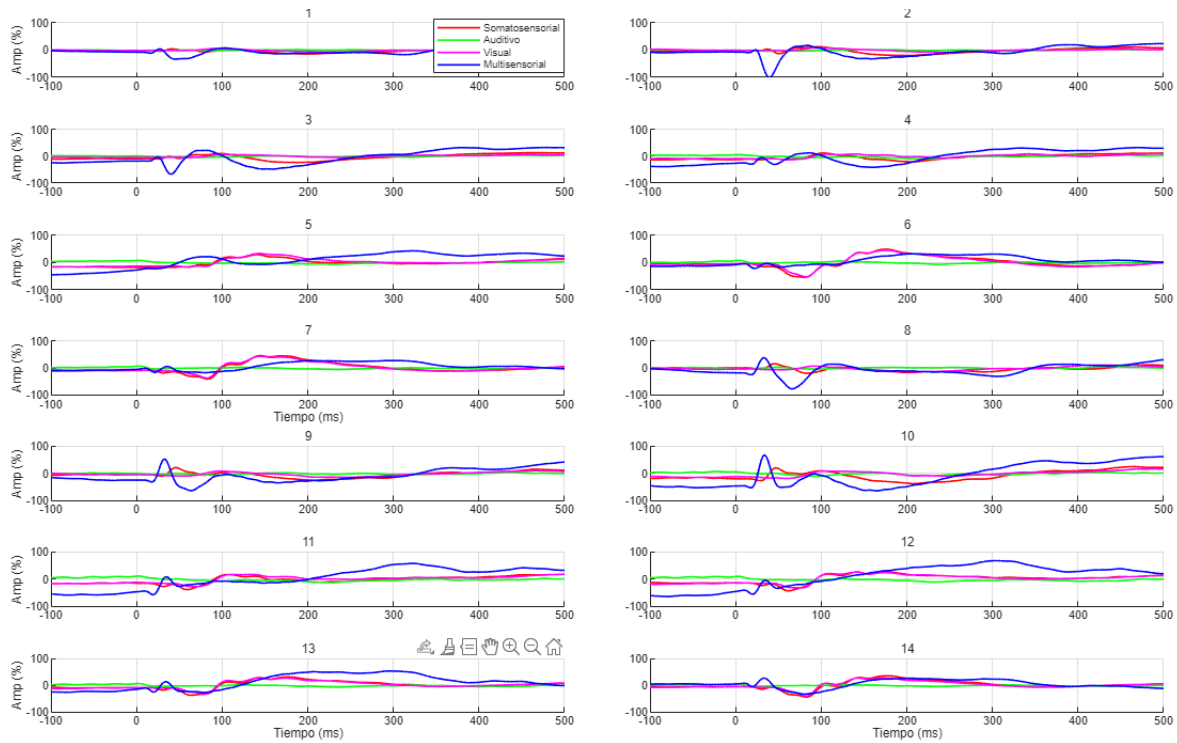


Figura 12. Efecto de la estimulación unisensorial y multisensorial sobre las respuestas neuronales poblacionales en la corteza cerebral para la rata 2. Nótese cómo las respuestas en color azul, que corresponden a los potenciales multisensoriales exhiben una mayor amplitud en la mayoría de los electrodos que los potenciales unisensoriales.

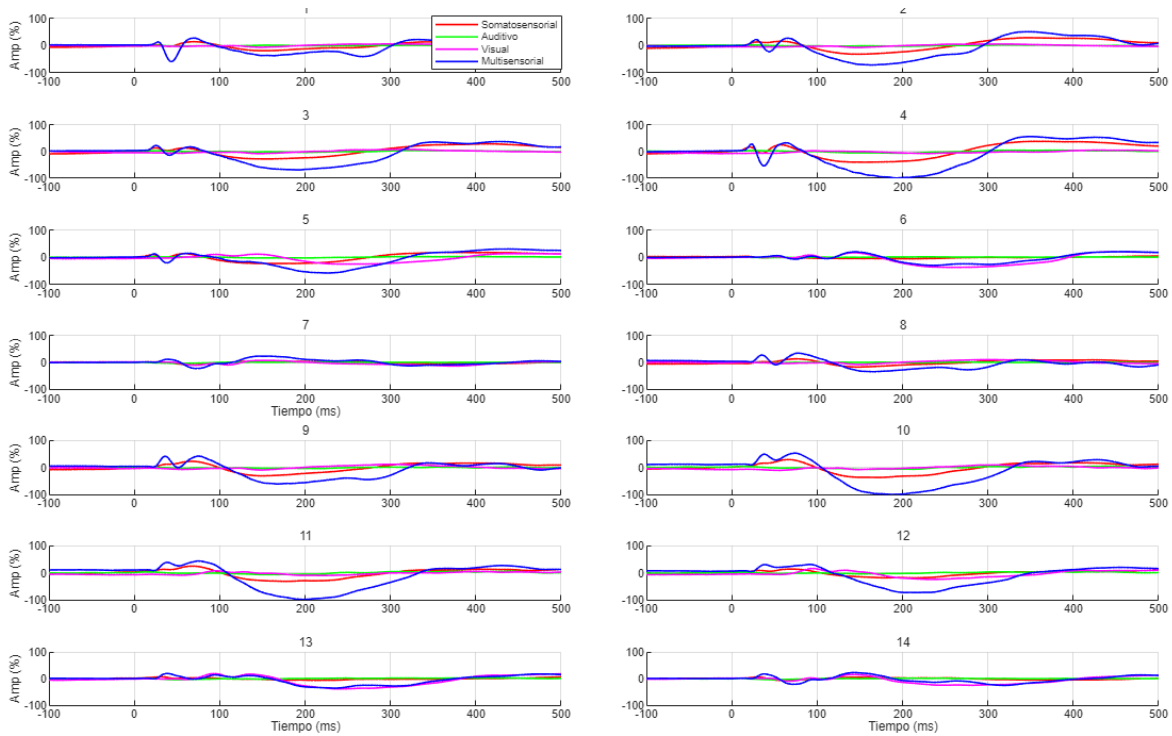


Figura 13. Efecto de la estimulación unisensorial y multisensorial sobre las respuestas neuronales poblacionales en la corteza cerebral para la rata 3. Nótese cómo las respuestas en color azul, que corresponden a los potenciales multisensoriales exhiben una mayor amplitud en la mayoría de los electrodos que los potenciales unisensoriales.

A continuación, mostramos un análisis estadístico del área bajo la curva de las respuestas multisensoriales y unisensoriales rectificadas, para cada condición, somatosensorial, auditiva y visual. En la Figura 14, se ilustran las comparaciones para la rata 1. En este caso, se obtuvieron los siguientes valores de p . Somatosensorial vs Multisensorial (0–400 ms): Mann-Whitney U $p = 0.0002$; Auditivo vs Multisensorial (0–400 ms): Mann-Whitney U $p = 0.000007$; Visual vs Multisensorial (0–400 ms): Mann-Whitney U $p = 0.000085$

En la Figura 15, se ilustran las comparaciones para la rata 2. En este caso, se obtuvieron los siguientes valores de p . Somatosensorial vs Multisensorial (0–400 ms): t-test (Welch) $p = 0.0001$; Auditivo vs Multisensorial (0–400 ms): t-test (Welch) $p = 0.0000007$; Visual vs Multisensorial (0–400 ms): t-test (Welch) $p = 0.000001$. En la Figura 16, se ilustran las comparaciones para la rata 3. En este caso, se obtuvieron los siguientes valores de p .

Somatosensorial vs Multisensorial (0–400 ms): t-test (Welch) $p = 0.001$; Auditivo vs Multisensorial (0–400 ms): t-test (Welch) $p = 0.000008.0$; Visual vs Multisensorial (0–400 ms): Mann-Whitney U $p = 0.0001$.

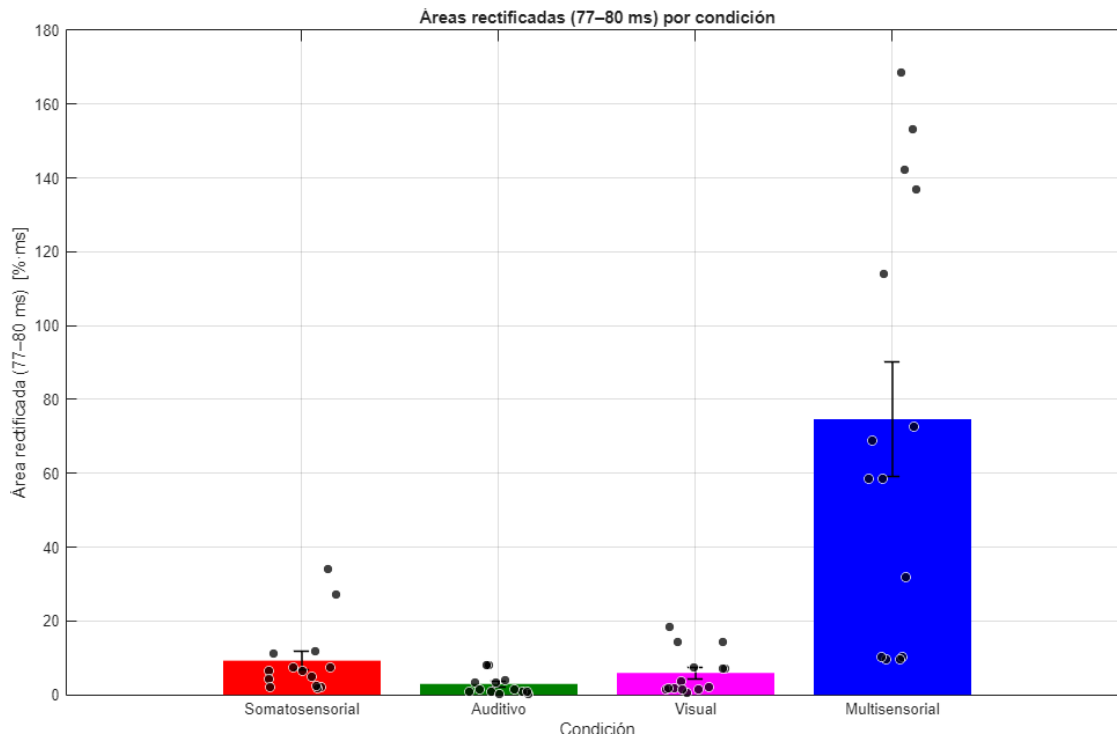


Figura 14. Distribución de los valores del área bajo la curva de los potenciales unisensoriales y multisensoriales registrados en todos los electrodos para la rata 1.

Estos resultados respaldan de manera consistente un incremento superaditivo de la respuesta multisensorial con relación a las respuestas unisensoriales en la ventana de 0 a 400 ms. El uso del área bajo la curva rectificada como métrica integra la magnitud total de la respuesta (independiente del signo), por lo que es especialmente sensible a la suma de componentes tempranas y tardías. Los valores de p reportados para las tres ratas, en el rango de 10^{-3} a 10^{-6} según la comparación, indican diferencias robustas entre condiciones, incluso bajo supuestos estadísticos distintos (pruebas no paramétricas cuando no se cumple normalidad y t de Welch cuando sí). En términos funcionales, la superaditividad sugiere interacciones facilitadoras

entre circuitos que procesan entradas somatosensoriales, auditivas y visuales, produciendo respuestas conjuntas de mayor energía que la predicha por la simple suma de las unimodales. Además, la reproducibilidad del hallazgo en animales distintos apunta a un fenómeno estable, más allá de variaciones interindividuales y de la ubicación específica de los electrodos.

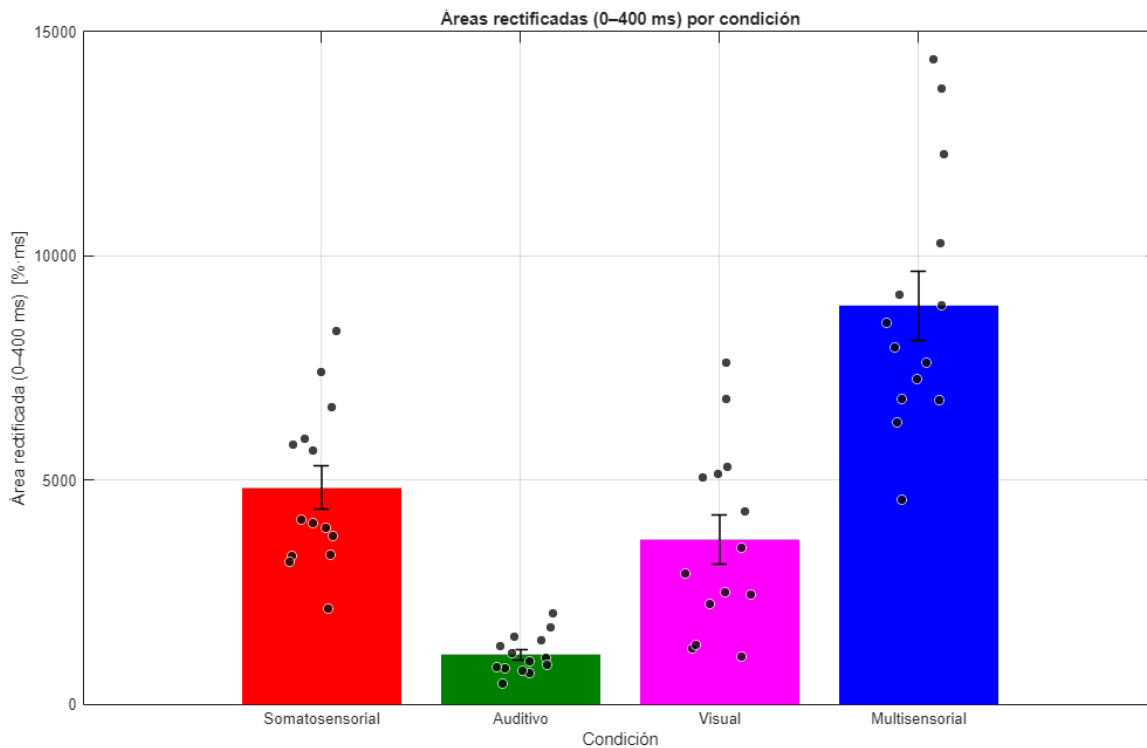


Figura 15. Distribución de los valores del área bajo la curva de los potenciales unisensoriales y multisensoriales registrados en todos los electrodos para la rata 2.

Asimismo, en los tres animales se aprecia que la amplitud de los potenciales somatosensoriales supera a la de los potenciales auditivos y visuales. Una explicación es la relevancia del sistema de vibrisas en ratas, ya que estas se utilizan de forma continua para explorar, localizar objetos, lo que se implica una representación cortical extensa en la corteza de los barriles, produciendo respuestas más potentes y con mejor relación señal-ruido. Esta especialización podría favorecer componentes tempranos de gran magnitud y una mayor suma de actividad a lo largo de la respuesta.

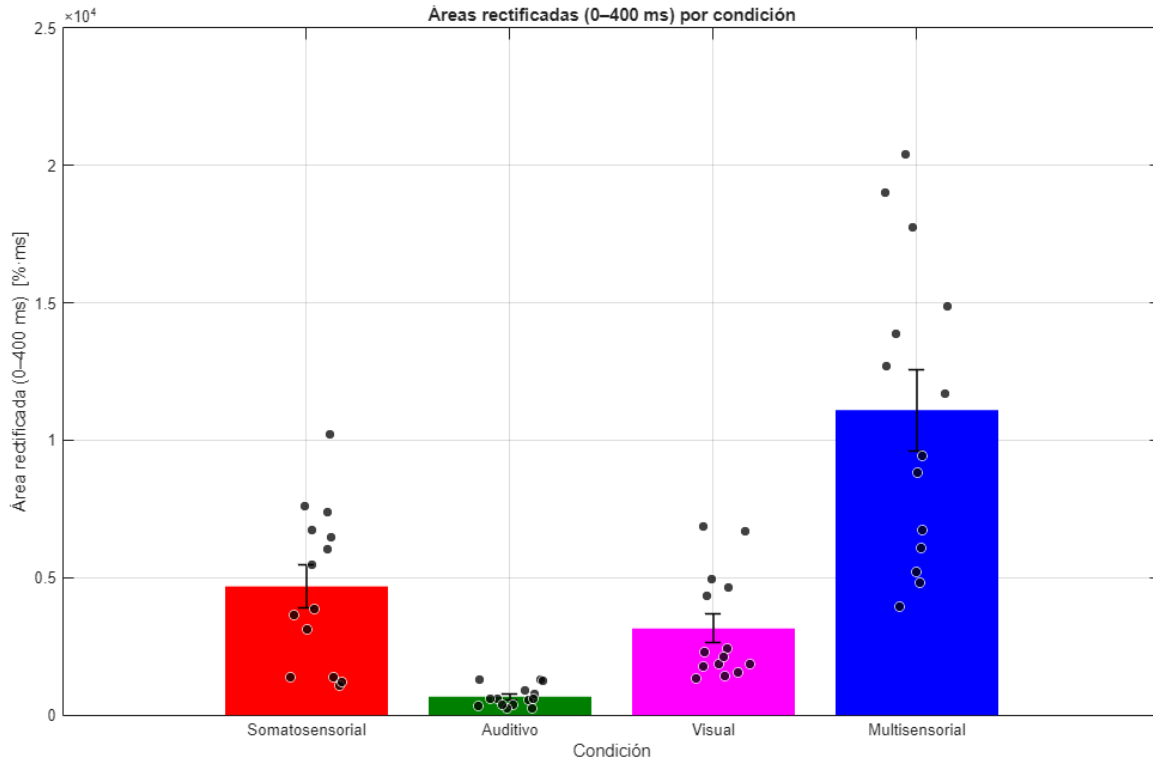


Figura 16. Distribución de los valores del área bajo la curva de los potenciales unisensoriales y multisensoriales registrados en todos los electrodos para la rata 3.

Para caracterizar el comportamiento a nivel poblacional, integramos las 168 respuestas multisensoriales y unisensoriales registradas en los tres animales. En la Figura 17 mostramos se ilustran dichos datos (los cuales equivalen a 42 observaciones por condición, obtenidas de 14 electrodos de registro de cada animal). Esta figura poblacional permite comparar, con una sola visualización, la distribución de las áreas bajo la curva para las cuatro modalidades (somatosensorial, auditiva, visual y multisensorial). Podemos notar que en este análisis, las áreas multisensoriales aparecen desplazadas hacia valores mayores respecto de las unimodales, lo que es congruente con la evidencia de interacciones facilitadoras entre sistemas sensoriales. Las comparaciones estadísticas confirman estas diferencias: Somatosensorial vs. Multisensorial: U de Mann–Whitney, $p = 0.0008609$ ($n_1 = 42$, $n_2 = 42$); Auditiva vs. Somatosensorial: U de Mann–Whitney, $p = 0.000157$ ($n_1 = 42$, $n_2 = 42$); Visual vs. Multisensorial: U de Mann–Whitney, $p = 0.0001359$ ($n_1 = 42$, $n_2 = 42$). En conjunto, estos resultados indican que la condición somatosensorial presenta una contribución de mayor amplitud que las modalidades auditiva y visual. Sin embargo, las respuestas multisensoriales acumulan más energía (área rectificada) que las unimodales, evidenciando un fenómeno superaditivo.

Desde una perspectiva funcional, el patrón poblacional sugiere que la convergencia multisensorial potencia la señal más allá de lo esperado por la simple suma de entradas independientes. Aun cuando el análisis se realizó en solo 3 animales, este análisis combina 14 canales de registro y 4 condiciones experimentales, con lo que se obtuvo una muestra de 168 observaciones, lo que incrementa la potencia estadística y estabilidad de la estimación. Las diferencias observadas se mantienen altamente significativas, lo que respalda su robustez frente a la variabilidad biológica.

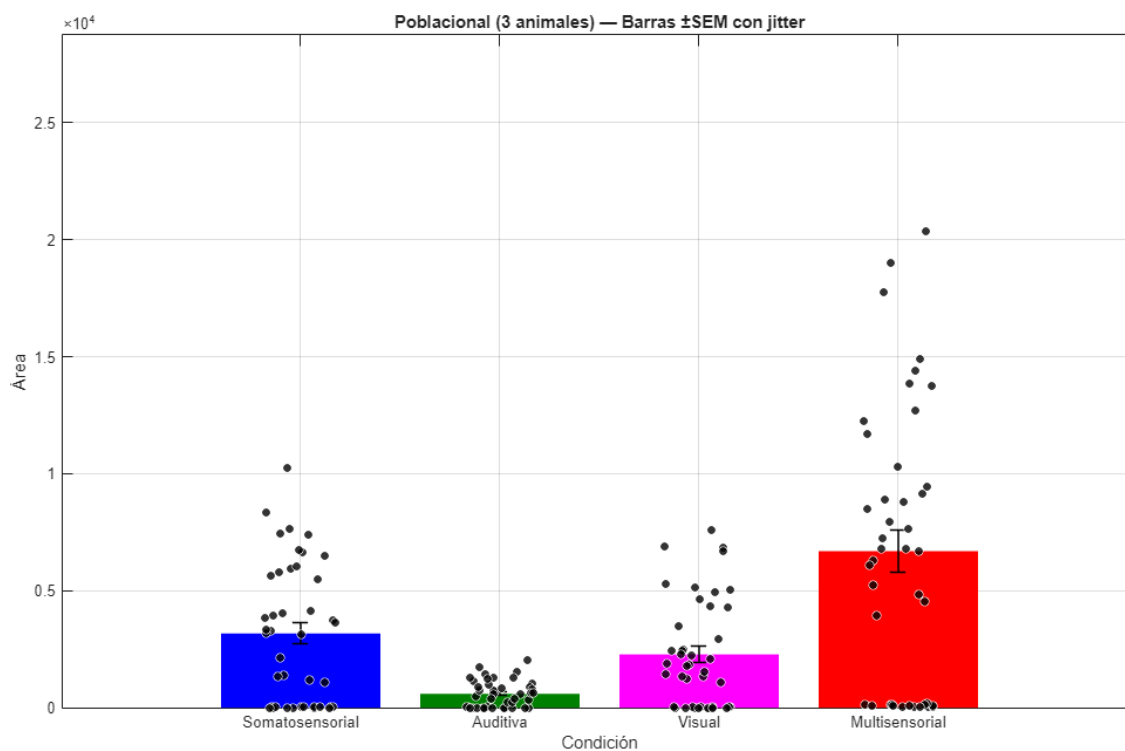


Figura 17. Distribución poblacional de los valores del área bajo la curva de los potenciales unisensoriales y multisensoriales registrados en todos los electrodos para las 3 ratas.

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN

En la presente tesis encontramos que la amplitud de los potenciales multisensoriales es mayor que la suma de los potenciales unisensoriales (somatosensoriales, auditivos y visuales), lo cual es consistente con datos de la literatura, y que se conoce como integración multisensorial superaditiva. Estos resultados son estadísticamente significativos, por lo que validan la correcta implementación de la metodología. Por lo tanto, nuestro montaje experimental con una matriz de multielectrodos 7x2 permitirá llevar a cabo estudios de modulación multisensorial para investigaciones futuras de carácter traslacional, mediante intervenciones farmacológicas o intervenciones de estimulación eléctrica transcraneal.

En otras palabras, la implementación de una matriz de multielectrodos en disposición 7x2, junto con un sistema de estimulación somatosensorial, auditiva y visual aplicado de manera sincrónica, representa una estrategia metodológica capaz de abordar de forma integral la dinámica de los potenciales multisensoriales. Esta aproximación permite no solo caracterizar las respuestas corticales bajo condiciones fisiológicas, sino también generar un marco experimental que posibilite el estudio de alteraciones asociadas a enfermedades neurodegenerativas.

En estos contextos patológicos, la integración sensorial suele verse comprometida debido a la pérdida de conectividad sináptica y la disfunción neuronal. Detectar modificaciones en los potenciales multisensoriales en modelos animales constituye, por lo tanto, un paso esencial para comprender los mecanismos de deterioro en etapas tempranas de la enfermedad.

Además, contar con un sistema de registro fiable abre la posibilidad de evaluar la eficacia de intervenciones terapéuticas, tanto farmacológicas como de estimulación eléctrica o magnética transcraneal. El restablecimiento parcial o total de los potenciales multisensoriales alterados podría emplearse como indicador objetivo del éxito de dichas terapias, lo que conferiría un valor traslacional significativo a la metodología.

En perspectiva futura, un aspecto relevante será ampliar el alcance espacial de los registros hacia otras estructuras cerebrales implicadas en la integración multisensorial. En particular, el diseño de matrices adaptadas al tálamo, o a los colículos superiores, permitiría explorar la actividad de centros subcorticales, con lo cual se enriquecería la comprensión de los procesos de integración y su afectación en distintas etapas de la enfermedad. De este modo, la

metodología no solo se consolidaría como una herramienta útil en el estudio cortical, sino que también ampliaría sus aplicaciones hacia regiones críticas para la plasticidad sensorial y la modulación terapéutica.

En un trabajo reciente sobre integración multisensorial, Shen y colaboradores (2025) descubrieron que los humanos integramos señales audiovisuales mientras caminamos. Estos investigadores emplearon electroencefalografía (EEG), para demostrar que la actividad cortical rítmica sigue las estructuras rítmicas jerárquicas en movimientos de caminata humana congruentes con los sonidos de los pasos durante el caminado. Encontraron que el cerebro exhibe modos distintos de integración multisensorial en dos escalas temporales: un modo aditivo en una ventana de integración temporal de orden inferior y más estrecha (ciclo de paso), y una mejora superaditiva en una ventana de integración más amplia y de orden superior (ciclo de marcha). Encontraron que mientras que las respuestas neuronales en la escala temporal de orden inferior reflejan un proceso general de integración audiovisual, el seguimiento cortical en la escala de orden superior involucra la integración de señales del movimiento de marcha. Sugirieron que este seguimiento cortical de orden superior, específico de dominio, se correlaciona con rasgos autistas individuales, lo que resalta su potencial como marcador neural para el trastorno del espectro autista.

Mientras que dicho trabajo evidenció modos aditivos y superaditivos de integración en escalas jerárquicas de la marcha, nuestro enfoque en modelos animales, mediante electrocorticografía y estimulación multisensorial controlada, establece una base metodológica para explorar alteraciones en potenciales multisensoriales en enfermedades neurodegenerativas. Ambos enfoques son complementarios, ya que los registros en animales permiten un control experimental preciso de los estímulos y la identificación de cambios tempranos en la integración sensorial, mientras que los estudios en humanos revelan cómo estos mecanismos se manifiestan en contextos naturales y con relevancia clínica. Así, la metodología que proponemos podría también examinar la integración multisensorial en un modelo animal de autismo, y contribuir a identificar marcadores funcionales de disfunción multisensorial, así como evaluar la eficacia de intervenciones terapéuticas, como las mencionadas al inicio de esta discusión.

Nuestra metodología también ofrece un marco experimental útil para explorar otras problemáticas relacionadas con el autismo, particularmente en lo referente a la integración temporal de estímulos multisensoriales. Estudios en humanos, como el de Zhou y colaboradores (2020), han mostrado que la capacidad de detectar asincronías audiovisuales y recalibrar perceptualmente varía con la edad y podría estar alterada en personas con rasgos autistas. Aunque en dicho trabajo no se encontró una correlación directa entre la integración temporal audiovisual y los rasgos autistas en población no clínica, se resalta la necesidad de

modelos experimentales que permitan evaluar con precisión cómo se modifican estas funciones básicas. En este sentido, nuestro sistema, basado en estimulación multisensorial controlada y registro electrocorticográfico de alta resolución, puede contribuir a caracterizar los mecanismos neuronales de integración temporal en modelos animales, facilitando la identificación de posibles alteraciones vinculadas al espectro autista y ofreciendo un terreno experimental para evaluar intervenciones dirigidas a restablecer la sincronía multisensorial.

Nuestra metodología, basada en estimulación multisensorial controlada y registro electrocorticográfico mediante una matriz de multielectrodos, puede ser útil para evaluar la hipótesis de la corteza como una “gran máquina de mezcla” propuesta por Braitenberg (ver revisión en Heck y Varga, 2023). Al permitir la integración de señales somatosensoriales, auditivas y visuales de manera sincrónica, nuestro sistema ofrece una plataforma para estudiar cómo múltiples flujos de información convergen y se modulan en tiempo real. La ventaja de nuestro sistema de multielectrodo y estimulación multisensorial, es que tiene la posibilidad de extender el registro a variables fisiológicas como la respiración u otras señales autonómicas, lo que permitiría examinar de forma experimental la influencia de procesos interoceptivos sobre la dinámica multisensorial cortical, como en la hipótesis de Braitenberg. En otras palabras, nuestra metodología podría permitir explorar la interacción entre señales multisensoriales externas y procesos de percepción sensorial interna durante la respiración u de percepción durante otros procesos interoceptivos.

En un estudio de Bannazadeh y colaboradores (2017), se demostró que la inhibición de los canales “transient receptor potential vanilloid type 1” (TRPV1) interfiere con el reconocimiento unimodal y multimodal en ratas, evidenciando el papel de estos receptores en la codificación y recuperación de la memoria multisensorial. Nuestro método, al combinar registros electrocorticográficos con multielectrodos y estimulación somatosensorial, auditiva y visual sincrónica, puede proporcionar un marco metodológico para evaluar cómo la manipulación de receptores como TRPV1 altera los potenciales multisensoriales la rata anestesiada. De esta manera, nuestro enfoque permite ampliar la comprensión de los mecanismos celulares y de red que sustentan la integración multisensorial en modelos animales.

En nuestros registros bilaterales con la matriz de multielectrodos 7x2 observamos que los potenciales multisensoriales, generados por la estimulación visual, auditiva y táctil simultánea, mostraron un comportamiento claramente superaditivo, ya que su amplitud fue mayor que la suma de los potenciales unisensoriales individuales. Este efecto no se limitó a una región en particular, sino que apareció de manera consistente en todas las áreas corticales analizadas, lo que sugiere un mecanismo de integración global y distribuido en la corteza. En contraste, estudios como el de Song y colaboradores (2025) describen un modelo de

integración selectiva y localizada en la corteza auditiva, dependiente de la experiencia y del aprendizaje perceptual. La diferencia entre ambos hallazgos refuerza el valor de nuestra metodología, pues permite evidenciar que, bajo condiciones controladas de estimulación sincrónica y sin entrenamiento conductual previo, la corteza puede exhibir una potenciación multisensorial de carácter extendido, lo que aporta un marco fisiológico para comprender la integración más allá de límites sensoriales específicos.

Nuestros resultados, que muestran potenciales multisensoriales de amplitud superaditiva en todas las áreas corticales registradas bilateralmente con la matriz de 7x2, son consistentes con la idea de que la integración sensorial no se restringe a regiones de asociación de orden superior, sino que puede manifestarse ampliamente en la corteza. En concordancia, Kayser y colaboradores (2010) demostraron que la actividad visual potencia la representación de la información en la corteza auditiva, evidenciando que la influencia multisensorial ocurre también en etapas tempranas del procesamiento. Mientras que su estudio resalta interacciones específicas entre modalidades, nuestros hallazgos extienden esta noción al mostrar un fenómeno de integración global y distribuida, lo que sugiere que la potenciación multisensorial podría constituir una propiedad fundamental y generalizada de la organización cortical, al menos en la rata anestesiada.

Nuestros hallazgos de potenciación multisensorial superaditiva en todas las áreas corticales registradas bilateralmente se relacionan con observaciones en humanos, como las de un estudio pionero de Martuzzi y colaboradores (2007), quienes reportaron activación cruzada entre cortezas primarias visuales y auditivas mediante fMRI, sugiriendo que la integración multisensorial es un proceso distribuido que ocurre incluso en niveles corticales tempranos. La coincidencia entre ambos resultados, obtenidos con técnicas distintas, refuerza la idea de que la interacción entre modalidades sensoriales constituye un principio fundamental de la organización cortical. En este contexto, la metodología que proponemos en ratas anestesiadas, al permitir un control preciso de la estimulación y el registro directo de la actividad eléctrica, ofrece una herramienta poderosa para examinar la dinámica temporal y espacial de estas interacciones. Además, su aplicación en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas permitirá indagar cómo la disfunción de la integración multisensorial en cortezas primarias podría contribuir al deterioro cognitivo, y evaluar intervenciones que busquen restaurar dichos procesos.

Nuestros hallazgos de potenciación multisensorial superaditiva en todas las cortezas registradas bilateralmente se complementan con estudios que muestran la especificidad de estas interacciones en la corteza auditiva. Mientras que trabajos como los de Kayser y cols. (2010), y Martuzzi y cols. (2007) evidencian que estímulos visuales pueden modular la actividad auditiva primaria en humanos y primates, Mackey y colaboradores (2025) han

demostrado recientemente que dicha modulación se organiza de manera secuencial en capas corticales, con fases iniciales de excitación seguidas de inhibición.

En este contexto, nuestro enfoque metodológico en ratas anestesiadas ofrece un nivel intermedio, ya que permite detectar la integración multisensorial como fenómeno global y distribuido en la corteza, al tiempo que abre la posibilidad de extenderse hacia análisis más finos, como el registro laminar con multielectrodos para registro intracortical, para explorar la microarquitectura de los procesos de excitación e inhibición que sustentan estas interacciones. Así, nuestra metodología podría servir para visualizar la actividad electrocorticográfica y la intracortical (si usamos multielectrodos que penetren la corteza cerebral) para examinar mecanismos celulares y de red en la rata, como los descritos en primates.

CONCLUSIÓN

Concluimos que nuestro sistema de electrocorticografía de potenciales multisensoriales con multielectrodos 7x2 es viable para futuras líneas de investigación, ya que permite evidenciar la integración multisensorial superaditiva.

REFERENCIAS:

1. Bauer, M., Oostenveld, R., Peeters, M., & Fries, P. (2006). Tactile spatial attention enhances gamma-band activity in somatosensory cortex and reduces low-frequency activity in parieto-occipital areas. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(2), 490–501.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5228-04.2006>
2. Bisler, S., Schleicher, A., Gass, P., Stehle, J. H., Zilles, K., & Staiger, J. F. (2002). Expression of c-Fos, ICER, Krox-24 and JunB in the whisker-to-barrel pathway of rats: time course of induction upon whisker stimulation by tactile exploration of an enriched environment. *Journal of chemical neuroanatomy*, 23(3), 187–198.
[https://doi.org/10.1016/s0891-0618\(01\)00155-7](https://doi.org/10.1016/s0891-0618(01)00155-7)
3. Branco, M. P., Geukes, S. H., Aarnoutse, E. J., Ramsey, N. F., & Vansteensel, M. J. (2023). Nine decades of electrocorticography: A comparison between epidural and subdural recordings. *The European journal of neuroscience*, 57(8), 1260–1288.
<https://doi.org/10.1111/ejn.15941>
4. Calvert G. A. (2001). Crossmodal processing in the human brain: insights from functional neuroimaging studies. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 11(12), 1110–1123. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.12.1110>
5. Castelo-Branco, M., Goebel, R., Neuenschwander, S., & Singer, W. (2000). Neural synchrony correlates with surface segregation rules. *Nature*, 405(6787), 685–689.
<https://doi.org/10.1038/35015079>
6. Catherine Rouvas-Nicolis and Gregoire Nicolis (2007) Stochastic resonance. *Scholarpedia*, 2(11):1474.

7. Chaparro González, Lorea (2021). Biomimética Neuronal del Sistema Sensorial Periférico de las Vibrisas de la Rata. Tesis doctoral, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/86844>

8. Comstock, D. C., Hove, M. J., & Balasubramaniam, R. (2018). Sensorimotor Synchronization With Auditory and Visual Modalities: Behavioral and Neural Differences. *Frontiers in computational neuroscience*, 12, 53. <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00053>

9. Cruz Gómez, D. G. (2021). Análisis multiunitario de la excitabilidad neuronal después de la estimulación eléctrica ruidosa de los barriles (Tesis de Licenciatura). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

10. Engel, A. K., König, P., Kreiter, A. K., Schillen, T. B., & Singer, W. (1992). Temporal coding in the visual cortex: new vistas on integration in the nervous system. *Trends in neurosciences*, 15(6), 218–226. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90039-b](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90039-b)

11. Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell, Steven A. Siegelbaum, A. John Hudspeth, *Fundamentos de las neurociencias* (2014).

12. Felix RA II, Gourévitch B, Portfors CV. Subcortical pathways: Towards a better understanding of auditory disorders. *Hear Res* [Internet]. 2018;362:48–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2018.01.008>

13. Felleman DJ. Visual system in the brain. En: *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. Elsevier; 2001. p. 16278–85.

14. Fukushima, M., Chao, Z. C., & Fujii, N. (2015). Studying brain functions with mesoscopic measurements: Advances in electrocorticography for non-human primates. *Current opinion in neurobiology*, 32, 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.03.015>

15. Ghazanfar, A. A., & Schroeder, C. E. (2006). Is neocortex essentially multisensory?. *Trends in cognitive sciences*, 10(6), 278–285. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.04.008>
16. Giraldo-Soto, C., Ekoreka, A., Barragan, A., & Mora, L. (2020). Dataset of an in-use tertiary building collected from a detailed 3D mobile monitoring system and building automation system for indoor and outdoor air temperature analysis. *Data in brief*, 31, 105907. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105907>
17. Ibarra-Castañeda, N., Moy-Lopez, N. A., & González-Pérez, Ó. (2022). Tactile information from the vibrissal system modulates hippocampal functioning. *Current research in neurobiology*, 3, 100034. <https://doi.org/10.1016/j.crneur.2022.100034>
18. Kayser, C., & Logothetis, N. K. (2007). Do early sensory cortices integrate cross-modal information?. *Brain structure & function*, 212(2), 121–132. <https://doi.org/10.1007/s00429-007-0154-0>
19. Leaver, A. M., & Rauschecker, J. P. (2010). Cortical representation of natural complex sounds: effects of acoustic features and auditory object category. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(22), 7604–7612. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0296-10.2010>
20. Manjarrez, E., Rojas-Piloni, J. G., Méndez, I., Martínez, L., Vélez, D., Vázquez, D., & Flores, A. (2002). Internal stochastic resonance in the coherence between spinal and cortical neuronal ensembles in the cat. *Neuroscience letters*, 326(2), 93–96. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)00318-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00318-x)
21. McCracken, H. S., Murphy, B. A., Ambalavanar, U., Glazebrook, C. M., & Yilder, P. C. (2022). Source Localization of Audiovisual Multisensory Neural Generators in Young Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Brain sciences*, 12(6), 809. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060809>

22. Meredith, M. A., & Stein, B. E. (1983). Interactions among converging sensory inputs in the superior colliculus. *Science (New York, N.Y.)*, 221(4608), 389–391.
<https://doi.org/10.1126/science.6867718>
23. Miller, E. K., Hermes, D., Freedman, D. J., & Schiller, P. H. (2010). Patrones de conectividad funcional en la corteza visual de primates. *Cerebral Cortex*, 20(9), 2332–2340. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp127>
24. Miller, J. E., & Hermes, M. (2019). Electrocorticography: A window into the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 42(1), 381-403.
25. Nakamura, N., Yamashita, M., & Matsunaga, S. (2016). Detection of patients considering observation frequency of continuous and discontinuous adventitious sounds in lung sounds. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2016*, 3457–3460.
<https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7591472>
26. Nallamothu, B. K., Spertus, J. A., Lansky, A. J., Cohen, D. J., Jones, P. G., Kureshi, F., Dehmer, G. J., Drozda, J. P., Jr, Walsh, M. N., Brush, J. E., Jr, Koenig, G. C., Waites, T. F., Gantt, D. S., Kichura, G., Chazal, R. A., O'Brien, P. K., Valentine, C. M., Rumsfeld, J. S., Reiber, J. H., Elmore, J. G., ... Krumholz, H. M. (2013). Comparison of clinical interpretation with visual assessment and quantitative coronary angiography in patients undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary practice: the Assessing Angiography (A2) project. *Circulation*, 127(17), 1793–1800.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001952>
27. Paul A. Detmers et al. (2000) The Molecular Mechanisms of Visual Transduction, en *Annual Review of Physiology*

28. Pearson, M.J., Pipe, A.G., Melhuish, C., Mitchinson, B., Prescott, T.J., 2007. Whiskerbot: A Robotic Active Touch System Modeled on the Rat Whisker Sensory System. *Adapt. Behav.* 15, 223–240. <https://doi.org/10.1177/1059712307082089>
29. Purves, D., Fitzpatrick, D., Karten, D., LaMantia, G., & McMahon, S. (2018). *Fundamentos de Neurociencia* (Quinta edición). McGraw-Hill Education.
30. Rowland, B. A., Quessy, S., Stanford, T. R., & Stein, B. E. (2007). Multisensory integration shortens physiological response latencies. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(22), 5879–5884. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4986-06.2007>
31. Schilling, A., Tziridis, K., Schulze, H., & Krauss, P. (2021). The stochastic resonance model of auditory perception: A unified explanation of tinnitus development, Zwicker tone illusion, and residual inhibition. *Progress in brain research*, 262, 139–157. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.01.025>
32. Subramanian, K., Weigert, M., Borsch, O., Petzold, H., Garcia-Ulloa, A., Myers, E. W., Ader, M., Solovei, I., & Kreysing, M. (2019). Rod nuclear architecture determines contrast transmission of the retina and behavioral sensitivity in mice. *eLife*, 8, e49542. <https://doi.org/10.7554/eLife.49542>
33. Universidad de Cantabria: Funciones sensoriales: sistema somatosensorial - OCW - https://vbn.aau.dk/files/549540512/PHD_SKS.pdf
34. Vakani, R., & Nair, D. R. (2019). Electrocorticography and functional mapping. *Handbook of clinical neurology*, 160, 313–327. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00020-5>
35. van der Groen, O., & Wenderoth, N. (2016). Transcranial Random Noise Stimulation of Visual Cortex: Stochastic Resonance Enhances Central Mechanisms of Perception. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 36(19), 5289–5298. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4519-15.2016>

36. Vater, M., Vollrath, H., & Bartal, T. S. (2015). The ultrasonic world of the naked mole-rat. *Integrative Zoology*, 10(2), 130-140.
37. Vázquez-Rodríguez, B., Avena-Koenigsberger, A., Sporns, O. et al. Stochastic resonance at criticality in a network model of the human cortex. *Sci Rep* 7, 13020 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13400-5>
38. Wiebe, C. S., & Friel, J. (2022). The role of descending auditory pathways in sound processing and perception. *Hearing Research*, 418, 108559. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/auditory-system>.
39. Rosenzweig, M. R., Leiman, A. L., & Breedlove, S. M. (1996). *Biological psychology*. Sinauer Associates.
40. Shen L, Li S, Tian Y, Wang Y, Jiang Y. Cortical tracking of hierarchical rhythms orchestrates the multisensory processing of biological motion. *Elife*. 2025 Feb 5;13:RP98701. doi: 10.7554/eLife.98701. PMID: 39907560; PMCID: PMC11798571.
41. Zhou HY, Shi LJ, Yang HX, Cheung EFC, Chan RCK. Audiovisual temporal integration and rapid temporal recalibration in adolescents and adults: Age-related changes and its correlation with autistic traits. *Autism Res*. 2020 Apr;13(4):615-626. doi: 10.1002/aur.2249. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31808321.
42. Heck DH, Varga S. "The great mixing machine": multisensory integration and brain-breath coupling in the cerebral cortex. *Pflugers Arch*. 2023;475(1):5-11. doi:10.1007/s00424-022-02738-z
43. Bannazadeh M, Fatehi F, Fatemi I, Roohbakhsh A, Allahtavakoli M, Nasiri M, Azin M, Shamsizadeh A. The role of transient receptor potential vanilloid type 1 in unimodal and multimodal object recognition task in rats. *Pharmacol Rep*. 2017 Jun;69(3):526-531. doi: 10.1016/j.pharep.2017.01.025. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28359919.
44. Chang S, Zheng B, Keniston L, Xu J, Yu L. Auditory cortex learns to discriminate audiovisual cues through selective multisensory enhancement. *Elife*. 2025 Apr 22;13:RP102926. doi: 10.7554/eLife.102926. PMID: 40261274; PMCID: PMC12014134.

45. Kayser C, Logothetis NK, Panzeri S. Visual enhancement of the information representation in auditory cortex. *Curr Biol.* 2010 Jan 12;20(1):19-24. doi: 10.1016/j.cub.2009.10.068. Epub 2009 Dec 31. PMID: 20036538.
46. Martuzzi R, Murray MM, Michel CM, Thiran JP, Maeder PP, Clarke S, Meuli RA. Multisensory interactions within human primary cortices revealed by BOLD dynamics. *Cereb Cortex.* 2007 Jul;17(7):1672-9. doi: 10.1093/cercor/bhl077. Epub 2006 Sep 12. PMID: 16968869.
47. Mackey CA, O'Connell MN, Hackett TA, Schroeder CE, Kajikawa Y. Laminar organization of visual responses in core and parabelt auditory cortex. *Cereb Cortex.* 2024 Sep 3;34(9):bhae373. doi: 10.1093/cercor/bhae373. PMID: 39300609; PMCID: PMC11412770.