

J. P. Errico

La conexión entre el nervio vago y el sistema inmunitario

Aprovecha tu nervio vago para controlar
el estrés, prevenir la desregulación inmunitaria
y evitar enfermedades crónicas



EDICIONES OBELISCO

Si este libro le ha interesado y desea que le mantengamos informado de nuestras publicaciones, escribanos indicándonos qué temas son de su interés (Astrología, Autoayuda, Ciencias Ocultas, Artes Marciales, Naturismo, Espiritualidad, Tradición...) y gustosamente le complaceremos.

Puede consultar nuestro catálogo en www.edicionesobelisco.com

Colección Salud y Vida natural

LA CONEXIÓN ENTRE EL NERVIO VAGO Y EL SISTEMA INMUNITARIO

J. P. Errico

1.ª edición: octubre de 2025

Título original:
The Vagus-Immune Connection

Traducción: *Wenke Brauns*
Corrección: *Ana Ticó*
Diseño de cubierta: *Enrique Iborra*

© 2024, J. P. Errico. Edición publicado por acuerdo con Ulysses Press,
a través de International Editors & Yáñez Co' S.L.
(Reservados todos los derechos)
© 2025, Ediciones Obelisco, S. L.
(Reservados los derechos para la presente edición)

Edita: Ediciones Obelisco, S. L.
Collita, 23-25. Pol. Ind. Molí de la Bastida
08191 Rubí - Barcelona - España
Tel. 93 309 85 25 - Fax 93 309 85 23
E-mail: info@edicionesobelisco.com

ISBN: 978-84-1172-332-9
DL B 16192-2025

Impreso en España en los talleres gráficos de Romanyà/Valls S. A.
Verdaguer, 1 - 08786 Capellades (Barcelona)

Printed in Spain

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada, transmitida o utilizada en manera alguna por ningún medio, ya sea electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o electrográfico, sin el previo consentimiento por escrito del editor.
Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

ÍNDICE

PRÓLOGO	7
1. BIOLOGÍA CELULAR EN POCAS PALABRAS	15
2. EL CEREBRO	35
3. APLICACIONES CLÍNICAS	71
4. ACTIVIDAD METABÓLICA Y SÍNDROME METABÓLICO	97
5. LA SALUD REPRODUCTIVA DE LA MUJER.....	123
6. PACIENTES MULTISINTOMÁTICOS.....	143
7. LA EPIGENÉTICA, LA FUNCIÓN INMUNITARIA Y EL NERVI VAGO.....	159
AGRADECIMIENTOS.....	211
ACERCA DEL AUTOR	213

PRÓLOGO

Ali Rezai me miró y me dijo de improviso: «Si cortar un nervio proporciona un beneficio clínico, estimularlo podría proporcionar el mismo beneficio, pero sin destruirlo permanentemente». Veinticinco años después, las palabras de Rezai, neurocirujano funcional de fama mundial, aún resuenan en mi mente. De hecho, ese comentario y sus profundas consecuencias han definido las dos últimas décadas de mi carrera. En las páginas que siguen, espero compartir parte de lo que he aprendido y, de paso, enseñarte a ser una persona más feliz, sana e inteligente, con una vida más larga y productiva.

En 1995, mi tío Thomas Errico, también un cirujano de renombre mundial, me reclutó para que le ayudara a desarrollar nuevos implantes espinales. Entre los dos cofundamos una serie de compañías exitosas. Tres años después de nuestra primera aventura, me presentó a Ali. A finales de la década de 1990, aunque todavía tenía treinta años, estaba realizando procedimientos de estimulación cerebral profunda para tratar la enfermedad de Parkinson. Lo que vi durante estos casos fue sobrecogedor. Sus pacientes llegaban a la operación temblando de forma incontrolable. El procedimiento comenzaba taladrando tornillos en sus cráneos para inmovilizar sus cabezas dentro de un marco metálico. Incluso con el cráneo inmovilizado, sus brazos y manos temblaban sin cesar. Los pacientes permanecían despiertos mientras se les introducían en el cerebro pequeños cables eléctricos. Durante horas, Ali y su equipo movían suavemente el electrodo en varias posiciones, tratando de encontrar el punto mágico. Cuando Ali y su equipo lo encontraban, como si fuera un desfibrilador cerebral, las pequeñas descargas de electricidad detenían por completo los temblores. En un instante, los pacientes que habían estado encerrados en el tormento se liberaban de

repente. Era lo más parecido a la magia que había presenciado en medicina y, a día de hoy, los efectos de la neuromodulación suelen asombrar por su rapidez, eficacia, efecto a largo plazo y seguridad casi total.

Ali estaba emocionado de conocerme porque se le había ocurrido un nuevo enfoque para tratar la hiperhidrosis palmar (palmas excesivamente sudorosas), que puede ser debilitante cuando es grave, y quería trabajar conmigo para presentar patentes para la idea. La hiperhidrosis palmar implica un desequilibrio en el sistema nervioso autónomo (SNA) que controla las glándulas sudoríparas de las manos.

El SNA es la parte de tu cuerpo que controla las cosas sin que tú lo decidas conscientemente. Tiene dos ramas o subsistemas, el simpático y el parasimpático. Más concretamente, el sistema simpático controla los procesos de lucha, huida y congelación, también conocidos como «respuestas al estrés». Por su parte, el sistema parasimpático impulsa los procesos de descanso, digestión, relajación y restauración. Los nervios de cada lado suelen encontrarse en estructuras llamadas ganglios, nodos o plexos, donde trabajan juntos para regular, entre otras obviadas, el ritmo cardíaco, la digestión, la dilatación de las pupilas y la función renal. Funciones como la respiración, el parpadeo, la deglución y la eliminación de desechos también están bajo el control, al menos parcial, del SNA.

Por sorprendente que pueda parecer, el SNA también ejerce una gran influencia sobre el sistema inmunitario, el metabolismo celular, la fertilidad e incluso el ritmo al que envejecemos, lo inteligentes que somos y si nuestros hijos van a padecer o no enfermedades que van desde el asma infantil hasta el aumento de peso en la mediana edad, pasando por la demencia en la vejez.

En resumen, Ali sabía que la hiperhidrosis palmar se produce cuando los nervios simpáticos están demasiado activos. Los medicamentos que bloquean la actividad del sistema simpático pueden tratar la enfermedad pero, si no funcionan, se puede recurrir a los neurocirujanos para que eliminen o destruyan los nervios simpáticos. A Ali le preocupaba, y con razón, que la destrucción de estos nervios pudiera alterar el funcionamiento de los órganos. Su solución, de acuerdo con su consejo, fue estimular el nervio para obtener el mismo efecto sin interrumpir el resto de los mensajes del sistema simpático.

Para entonces, ya estaba enganchado a la neuromodulación. Así que, en 2004, poco después de vender una de las empresas especializadas en el sector de la columna vertebral de la que había sido director general, mis socios y yo nos lanzamos al mercado con una ligera sensación de entusiasmo. Por supuesto, nuestra nueva empresa necesitaba una idea novedosa. Con poco más que el consejo de Ali, un sábado por la tarde me senté en el despacho de mi casa y busqué en Yahoo «nervio cortado» para encontrar un ejemplo de beneficio clínico.

Como primer ejemplo, encontré un informe de 1969 en el que los investigadores estudiaban el papel del nervio vago en la reacción a la anafilaxia en conejos.¹ Separaron a los animales sensibilizados en dos grupos: 1. controles que fueron expuestos a huevos, experimentaron reacciones anafilácticas y murieron; y 2. animales de prueba a los que se les había cortado el nervio vago (el nervio vago es el componente principal de la rama parasimpática del SNA) antes de la exposición a los huevos. Estos animales experimentaron una reacción mucho más leve al alérgeno y sobrevivieron. Unos años más tarde (a principios de la década de 1970) se realizaron estudios similares en EE. UU. e Inglaterra, pero tampoco tuvieron seguimiento. Parecía una gran oportunidad para reiniciar una línea de investigación muy interesante y, por supuesto, yo estaba ansioso por averiguar si la estimulación nerviosa podía producir los mismos beneficios para salvar vidas.

Ahora bien, para ser sinceros, la estimulación eléctrica del nervio vago era una tecnología que ya se había desarrollado y, de hecho, existían dispositivos implantados para el tratamiento de la epilepsia. La idea original se remonta incluso a la década de 1880, cuando se patentó por primera vez la idea de J. L. Corning de un compresor eléctrico de las arterias carótidas. Aunque tardó un siglo, pero Cyberonics recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en Europa para su estimulador implantado del nervio vago en 1994.

-
1. W. Karczewski y J. G. Widdicombe, «The Role of the Vagus Nerves in the Respiratory and Circulatory Reactions to Anaphylaxis in Rabbits», *The Journal of Physiology*, vol. 201, n.º 2 (1969): 293-304. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1969.sp008756>

Con la simple hipótesis de que la estimulación del nervio vago (VNS) podía tratar la anafilaxia, el primer equipo de nuestra pequeña empresa se trasladó a la Universidad de Columbia a principios de 2006. Allí realizamos una serie de experimentos y acabamos demostrando que la VNS podía evitar la muerte por anafilaxia. Los investigadores con los que colaborábamos estaban especialmente fascinados por los efectos en los pulmones. Parte de la reacción letal de la anafilaxia puede ser la inflamación del tejido pulmonar (edema) y la broncoconstricción (contracción del músculo liso que recubre las vías respiratorias). Los investigadores informaron de que estos síntomas se atenuaron o no se presentaron en absoluto en los animales tratados con nuestra aplicación de la VNS. La continuación lógica fue pasar a estudiar el asma, que presenta ambos síntomas.

De los estudios realizados en animales se pasó a los estudios clínicos en seres humanos asmáticos a los que no les habían funcionado los broncodilatadores autoadministrados, que habían acudido al servicio de urgencias y que seguían sin superar el tratamiento con medicamentos nebulizados. Estos primeros estudios tuvieron que realizarse en un hospital porque, en 2008, nuestro tratamiento se administraba mediante la inserción de un electrodo en el cuello y no sabíamos con certeza cuánto tiempo había que administrar la terapia ni si los síntomas reaparecerían una vez desconectada (si es que funcionaba). No hace falta decir que no era fácil animar a los pacientes (o a los médicos) a considerar la posibilidad de pinchar con una aguja en el cuello de un paciente que sufría un ataque de asma, pero durante casi dos años reclutamos a más de dos docenas de pacientes y los resultados fueron muy positivos. Lo más interesante es que los pacientes informaron de un alivio casi inmediato de sus síntomas más difíciles.

A pesar de las ventajas, sabíamos que teníamos que encontrar una forma mejor que un pinchazo de aguja en el cuello. Uno de mis mejores amigos, un brillante físico llamado Bruce Simon (también licenciado por el Instituto Tecnológico de Massachusetts, pero en 1970), salvó la situación. Había empezado a jugar con una máquina de pruebas de velocidad de conducción nerviosa fabricada por una empresa escandinava llamada MagVenture. Era una máquina muy tosca que costaba 80.000 dólares y necesitaba un carro con ruedas para moverse. Tam-

bién requería una gran cantidad de reprogramación para hacer lo que queríamos que hiciera, que era estimular el nervio vago a 25 hercios. Pero lo más importante era que podía enviar la señal a través de la piel. Por mucho que estuviéramos convencidos de que el dispositivo modificado podría tratar el asma del mismo modo que el electrodo insertado percutáneamente (literalmente, « a través de la piel»), necesitábamos probarlo antes para estar seguros.

La suerte quiso que uno de nuestros colegas ingenieros, un hombre brillante e increíblemente divertido llamado Jon Gardiner, fuera asmático. Jon odiaba tomar broncodilatadores porque le ponían nervioso. Un día, a última hora de la mañana, Jon estaba sufriendo un ataque de asma y aprovechó la oportunidad para probar el artilugio que Bruce había programado para enviar nuestra señal. En retrospectiva, probablemente fue una locura, pero aquel día teníamos a una anestesista en la consulta y accedió a monitorizarlo mientras se autotrataba. A día de hoy, siento que asistí a un gran momento de la historia de la ciencia médica.

Cuando Jon se puso al cuello la gran paleta que contenía las bobinas magnéticas, empezó a describir la sensación de tener corrientes eléctricas inducidas por la máquina, primero en el oído, luego en la mandíbula e incluso en los dientes. De repente, los ojos de Jon se abrieron de par en par y pareció sobresaltado. Exclamó: «¡Se ha ido! ¡El ataque ha desaparecido! Y...», añadió, mientras empezaba a respirar con dificultad, «normalmente puedo desencadenar un ataque... pero no puedo. Ha desaparecido por completo».

Al saber que era posible un enfoque no invasivo de la VNS, nos pusimos manos a la obra para encontrar una forma de optimizar un dispositivo de administración. En el plazo de un año, Bruce, Jon y varios de nuestros colegas habían contribuido a la creación de varios dispositivos posibles. Unos meses más tarde, un pequeño estudio realizado en Sudáfrica confirmó lo que Jon había experimentado por primera vez.² A finales de 2011, habíamos dado con una solución segura, fácil

2. Elmin Steyn, Mohamed Zunaïd, y Carla Husselman, «Noninvasive Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Acute Asthma Exacerbations—Results from an Initial Case Series», *International Journal of Emergency Medicine*, vol. 6, n.º 1 (2013): 1-3. <https://doi.org/10.1186/1865-1380-6-7>

de usar y rentable para fabricar un dispositivo no invasivo. La llamamos gammaCore.

Como era de esperar, cuando la terapia era percutánea, ninguno de nuestros colegas, inversores, familiares y amigos se había ofrecido a probarla. (Para ser justos, yo tampoco). Sin embargo, una vez que fue no invasiva y Jon rompió el hielo, todos quisimos probarla. En cuestión de pocas semanas, se habían administrado cientos de estimulaciones no invasivas a varias docenas de personas. Los resultados de estas experiencias aleatorias fueron siempre alentadores, pero también sorprendentes por la amplitud de los beneficios comunicados. Por ejemplo, los usuarios con congestión alérgica u otras obstrucciones nasales declararon una rápida apertura de las vías respiratorias superiores. Un voluntario incluso preguntó si el dispositivo «arreglaba un tabique desviado», porque no había respirado por ambas fosas nasales al mismo tiempo en cinco años, es decir, hasta que usó nuestro dispositivo de VNS no invasivo (nVNS por sus siglas en inglés).

Otras usuarias afirmaron que se aliviaban los síntomas de la perimenopausia, incluidos los sofocos y leves episodios transitorios de depresión. Sin embargo, uno de los informes más frecuentes y reiterados fue que los dolores de cabeza presentes en el momento de la estimulación parecían evaporarse en cuestión de minutos tras el tratamiento.

Cuando empezaron a acumularse los comentarios sobre la desaparición del dolor de cabeza, cogí el teléfono y llamé a varios de los especialistas en cefaleas más respetados y con más publicaciones del mundo. Para mi sorpresa y gran agradecimiento, me contestaron. Les conté que habíamos desarrollado un estimulador del nervio vago para tratar los ataques de asma y que nos sorprendió descubrir que la terapia aliviaba con éxito los dolores de cabeza. Los especialistas en cefaleas contaron que el asma y las migrañas solían aparecer en los mismos pacientes; es decir, que eran comorbilidades comunes, lo que significa que las personas que padecen una de ellas tienen una probabilidad significativamente mayor de lo normal de padecer la otra.

De hecho, los especialistas no se sorprendieron de los efectos que estábamos observando, y nos explicaron que ya se habían realizado pequeños estudios piloto con dispositivos VNS implantados para tratar cefaleas graves. No obstante, lamentaron que los dispositivos VNS im-

plantados costaran decenas de miles de dólares, lo que los convertía en un tratamiento inviable para las cefaleas más allá de los estudios piloto. Ésa fue mi oportunidad para decirles que el dispositivo que habíamos desarrollado no era invasivo y que se ofrecería por mucho menos que decenas de miles de dólares. Era portátil y los pacientes podían autoadministrarse la terapia a demanda, según sus necesidades, tan fácilmente como tomar una pastilla, e incluso más fácilmente que autoadministrarse una inyección. Todos quedaron impresionados y muchos de ellos empezaron a trabajar con nuestro producto. Nos ayudaron enormemente a conseguir las autorizaciones de la FDA para el tratamiento y la prevención de la migraña, la cefalea aguda y otros trastornos graves de la cabeza.

Sin embargo, a medida que avanzábamos en los estudios sobre las cefaleas, volví a preguntarme cómo era posible que una terapia desarrollada para la epilepsia, y que posteriormente también había recibido la aprobación para tratar la depresión, ahora también sirviera para tratar el asma y las cefaleas en nuestros estudios. A medida que fui leyendo más, descubrí otros beneficios atribuidos a la VNS, en afecciones que iban desde la fibromialgia y la artritis reumatoide hasta la ansiedad y la enfermedad de Alzheimer. Asimismo, en nuestros propios estudios, observamos beneficios colaterales, como la reducción de la presión arterial en pacientes hipertensos y la normalización de la glucosa en los diabéticos de tipo 2.

A pesar de lo emocionante que era, me preocupaba. Las afirmaciones de que una terapia hace demasiado suelen ser recibidas con escepticismo. Por supuesto, el argumento alternativo sería que la terapia hace algo extraordinariamente importante. Dispuestos a encontrar cualquiera de las dos respuestas, nos pusimos a intentar averiguar qué hacía realmente la estimulación del nervio vago. Tener un método no invasivo hizo que ese proceso fuera mucho más fácil de lo que hubiera sido si sólo tuviéramos los resultados del uso de dispositivos implantados.

Como quedará patente en los capítulos siguientes, no somos el único grupo que ha estudiado los sorprendentes beneficios de la VNS. De hecho, otro grupo que comenzó su trabajo sólo unos años antes que nosotros, en 2000, había estado trabajando a menos de cincuenta millas de nosotros, en Long Island, Nueva York. Su grupo, dirigido por

un neurocirujano llamado Kevin Tracey, había descifrado una vía increíblemente importante que mostraba cómo el SNA influía en el sistema inmunitario a través del bazo. A esta vía mediada por el bazo la denominó reflejo inmunitario, y sus colegas demostraron cómo la liberación de acetilcolina activaba un receptor (el receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7, abreviado $\alpha 7$ nAChR) en determinadas células inmunitarias, especialmente los macrófagos, o células especializadas que destruyen los patógenos.

Muchos otros han seguido los pasos de Tracey, descubriendo vías antiinflamatorias en otros órganos, incluyendo el tracto digestivo, los riñones y el cerebro. En todos los casos, las vías se reducen al hecho de que la estimulación del nervio vago motiva la liberación de acetilcolina, que actúa sobre los nAChR $\alpha 7$.

Durante años he querido escribir un libro que describiera los efectos de la VNS y cómo puede afectar a los trastornos autoinmunes, la disfunción metabólica, las enfermedades neurodegenerativas, los trastornos del estado de ánimo y el dolor. Sin embargo, considero una suerte haber esperado hasta ahora, porque trabajos recientes me han permitido ampliar la historia para incluir el prometedor papel de la VNS en la prevención de afecciones del neurodesarrollo, la optimización del desarrollo cerebral, el apoyo a una función mitocondrial saludable e incluso la prolongación de la vida de una persona. Mi deseo más profundo es que lleguen a ver el hermoso patrón que une todas estas áreas principales de interés y vislumbren la lógica de la vida compleja vista desde la perspectiva de los macrófagos, las mitocondrias y el sistema nervioso autónomo.

Como nota final, para poder contar esta historia en el espacio que me han asignado los editores, he tenido que hacer algunos sacrificios. Existen aplicaciones de la VNS que van más allá de las muchas que se comentan aquí. Para más información, recomiendo leer el libro *Activate Your Vagus Nerve* (traducido al español con *Activar el nervio vago*³) y *Upgrade Your Vagus Nerve*, ambos del Dr. Navaz Habib.

3. Referencia bibliográfica de la traducción: Habib, N. (2022). *Activar el nervio vago*. Sirio.

CAPÍTULO 1

BIOLOGÍA CELULAR EN POCAS PALABRAS

Para entender cómo el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema inmunitario (principalmente los macrófagos) y las mitocondrias trabajan juntos para incidir en el dolor, el estado de ánimo, la función cognitiva, el metabolismo, la reproducción e incluso la longevidad, tenemos que ahondar en las funciones celulares e incluso en algunas interacciones moleculares. Esto no siempre es fácil para los lectores ocasionales, pero voy a haceros el siguiente trato: si hacéis todo lo posible por manteneros intrépidos ante este planteamiento riguroso, haré todo lo posible por presentar estos hechos científicos de la forma más sencilla y directa posible. Además, siempre que sea posible, refrescaré conceptos clave a lo largo del camino, según sea necesario. Sin embargo, para algunos es mejor empezar por explicarlos desde el principio. Por favor, lee este capítulo y, si es necesario, vuelve a él para refrescar tu comprensión cuando los conceptos aparezcan más adelante en el texto.

EL LENGUAJE DE LA VIDA

Las estimaciones sobre el número de tipos celulares del cuerpo humano oscilan entre un mínimo de 150 a 200 y un máximo de más de 400. Hay más de mil tipos de células que el ser humano no tiene, desde las que producen plumas y escamas hasta las que producen veneno o

caparazones. Por supuesto, la diferencia entre una célula nerviosa en un ser humano y una célula nerviosa en un nematodo, conocido como gusano redondo, es muy grande, por lo que, si consideramos las diferentes bioquímicas de las células, su número es efectivamente infinito.

Sin embargo, en casi todas estas células, la bioquímica y la función están definidas en gran medida por un material hereditario formado por largas cadenas de una molécula compleja, el ácido desoxirribonucleico, abreviado como ADN.

De hecho, la división más fundamental entre estos tipos de células, que separa a las diminutas bacterias, conocidas como procariotas, de las células relativamente masivas de los animales multicelulares, conocidas como eucariotas, es el modo en que se mantiene ese material genético. En el caso de las procariotas, pequeños bucles de ADN flotan abiertamente en el interior de la célula. En las eucariotas, el ADN es mucho más complejo y se mantiene en el interior de un núcleo como una estructura fuertemente envuelta y altamente organizada.

El ADN está formado por un par de largas moléculas de azúcar polimerizado (ribosa), cada una de ellas conectada a uno de los cuatro compuestos orgánicos planares denominados bases nucleotídicas. La estructura del ADN suele compararse con una escalera retorcida, en la que las moléculas de azúcar polimerizado forman los postes retorcidos y las bases nucleotídicas forman los peldaños acoplándose a través del espacio entre los postes.

Es decir, los nucleótidos de un poste se alinean con los nucleótidos del otro. Cada poste gira en espiral alrededor del otro, dando al ADN la apariencia de doble hélice por la que es famoso.

A pesar de su belleza y su capacidad para codificar patrones secretos de la vida, el código genético es relativamente sencillo. Sólo hay cuatro bases nucleotídicas: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). Más sencillo aún, en la estructura de doble hélice, la adenina sólo se acopla con la timina (A-T) y la guanina sólo se acopla con la citosina (G-C). Además, sólo un lado de la doble hélice de ADN contiene realmente el código (por ejemplo, un gen), mientras que el otro lado proporciona estabilidad.

Por lo general, la sección codificada consiste en «palabras de 3 letras» formadas por tripletes de pares de bases. Las partes codificadas

son patrones para generar distintos tipos de moléculas útiles, incluidas las proteínas.

El proceso de convertir una sección de ADN en una molécula útil, como una proteína, comienza con un primer proceso de copia en el que interviene una proteína especializada llamada ácido ribonucleico (ARN) polimerasa, que lee el lado codificado de la doble hélice y genera una cadena de nucleótidos que refleja la sección codificada. Esta nueva cadena está formada por ARN. El ARN tiene un esqueleto de azúcar similar (ribosa) pero una ligera diferencia química que suele inhibir la formación de una doble hélice.

Estas cadenas de ARN suelen modificarse tanto en el núcleo como fuera de él (una vez transportadas allí por proteínas chaperonas especiales). Tras este proceso, una clase de ARN, denominado ARN mensajero (o ARNm) es transportado a unas estructuras llamadas ribosomas, a menudo situadas dentro de la membrana de otro orgánulo llamado retículo endoplásmico (RE). Los ribosomas son grandes estructuras construidas a partir de varias proteínas y ARN especiales (denominados ARN ribosómicos o ARNr). Al igual que la ARN polimerasa lee el ADN para producir cadenas de ARN, los ribosomas leen el ARNm y producen cadenas de aminoácidos (también denominados péptidos). Estas cadenas de aminoácidos se enrollan sobre sí mismas de formas únicas para producir proteínas.

Para ser más concretos, como hay cuatro bases posibles y tres letras por palabra, hay diferentes palabras posibles. Algunas de las palabras significan «inicio» y «fin», pero el resto corresponden a aminoácidos específicos.

Todas las formas de vida de la Tierra utilizan el mismo lenguaje de codificación y las mismas palabras se refieren a los mismos aminoácidos para construir proteínas. Sólo hay veinte de estos aminoácidos, por lo que algunas palabras tienen sinónimos. Hay una excepción muy interesante a esta regla, que se analizará en el contexto de las mitocondrias y el metabolismo celular.

Aun así, el lenguaje ubicuo de la vida es un recordatorio notable de lo similares que son todas las especies, desde las bacterias hasta las ballenas azules.

LA DIVISIÓN CELULAR

Para entender mejor los orígenes y la diversidad de la vida, los científicos suelen centrarse en las diferencias, dividiendo el mundo en categorías cada vez más pequeñas y homogéneas. La máxima división de las células es en procariotas y eucariotas (las más complicadas, con núcleo, mucho más ADN y orgánulos). Los prefijos *pro-* y *eu-* significan «antes» y «verdadero», respectivamente, y el término cariotipo se refiere al núcleo y al empaquetamiento del ADN en él. Resulta que las eucariotas tienen muchas estructuras de orgánulos que las procariotas no tienen. En cambio, las procariotas son muy sencillas y siguen existiendo tal y como eran antes de la evolución de los orgánulos.

Otras diferencias importantes entre las células procariotas y eucariotas están relacionadas con sus membranas externas (y en el caso de las eucariotas, con las membranas que rodean sus orgánulos). Las diferencias en los tipos de ácidos grasos utilizados por las procariotas frente a las eucariotas permiten a estas últimas reconocer patógenos potencialmente peligrosos. Más concretamente, las proteínas especializadas, exquisitamente sintonizadas para reconocer y reaccionar ante los ácidos grasos de las membranas procariotas (como el lipopolisacárido, o LPS), pueden provocar fuertes respuestas inflamatorias.

Estas proteínas están especialmente diseñadas para permanecer estables en las membranas externas de las células. Algunas de ellas cambian de forma cuando entran en contacto con patrones moleculares específicos. Este cambio de forma permite que algo fuera de la célula altere algo dentro de ella, de modo que la célula puede percibir algo y reaccionar ante ello sin tener que incorporarlo. Un ejemplo de ello suelen ser los llamados receptores. En otros casos, la proteína que reside en la membrana puede abrir y cerrar orificios en ésta en respuesta a una activación. Estas proteínas se denominan canales y pueden utilizarse para ayudar a la célula a captar o liberar cantidades controlables de moléculas que van desde grandes proteínas a diminutas versiones cargadas de átomos, denominadas iones. Algunos de estos canales iónicos pueden abrirse y cerrarse mediante interacciones químicas, por lo que actúan a la vez como receptores y como canales. En otros casos, los canales iónicos pueden abrirse y cerrarse únicamente en función de las diferencias

de carga en la membrana. Se conocen como canales iónicos dependientes de voltaje y uno de ellos, en particular, es el receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7, o $\alpha 7$ -nAChR, que desempeña un papel fundamental en las comunicaciones y controles del sistema inmunitario por parte del sistema nervioso autónomo.

SEÑALIZACIÓN CELULAR QUÍMICA Y ELÉCTRICA

Mientras que las procariotas pueden agruparse en colonias e incluso alterar su comportamiento en respuesta a su posición dentro de la colonia y al tamaño de ésta, las eucariotas, más complejas y evolucionadas, son capaces de formar organismos multicelulares dotados de una diferenciación de funciones mucho mayor. Los organismos pluricelulares tienen células especializadas que han evolucionado para liberar y percibir las sustancias químicas que liberan entre sí como medio para coordinar la bioquímica del sistema. Las moléculas que utilizan células similares para comunicarse suelen agruparse bajo un término general para distinguirlas de las sustancias químicas utilizadas por otras. Por ejemplo, las células inmunitarias suelen comunicarse a través de una clase de moléculas denominadas citoquinas, y las células grasas (adiposas) liberan adipoquinas. Las neuronas suelen liberar neurotransmisores para comunicarse entre sí y, a menudo, lo hacen enviando señales electroquímicas muy rápidas a lo largo de largos segmentos tubulares de su cuerpo.

En términos más concretos, las neuronas tienen tres componentes principales: el cuerpo celular, las dendritas y el axón. El cuerpo celular es donde residen el núcleo (el ADN) y la mayoría de los orgánulos principales (las mitocondrias, que se describirán con más detalle más adelante, son una excepción significativa a esta regla general). El axón (puede haber más de uno, pero lo más habitual es uno) es el tubo largo que transporta la señal eléctrica cuando el nervio se dispara. Las dendritas son una serie de estructuras en forma de dedos que se extienden hasta los axones de otras neuronas y conectan con ellos en sinapsis.

El estímulo de una neurona, también conocido como impulso nervioso, se produce como resultado de una serie de canales iónicos que se

abren y cierran en una secuencia rápida. Esto suele iniciarse por neurotransmisores que provocan una entrada lenta de carga. La diferencia de carga entre el exterior y el interior de la célula puede mantenerse estable hasta que desciende a un nivel definido (denominado umbral de excitación). En ese momento, se abren una serie de canales iónicos dependientes del voltaje que permiten la entrada rápida de más carga. Cuando esto ocurre en un punto, normalmente empezando por el cuerpo de la célula, una cascada de canales iónicos se abre en secuencia a lo largo del axón.

La rápida despolarización provoca el equilibrio de la carga y los canales se cierran rápidamente. Al acercarse el gradiente a cero, se abre un conjunto separado de canales iónicos dependientes de voltaje y la carga fluye en la dirección opuesta, restaurando así la diferencia original de carga a través de la membrana. En este proceso suele producirse un pequeño rebasamiento que obliga a la célula a descansar para volver a su verdadero estado de reposo. Esto se denomina período refractario y suele durar varios milisegundos.

La actividad eléctrica de un nervio influye en el disparo del siguiente mediante la liberación de neurotransmisores. La célula liberadora, junto con las células auxiliares que controlan la sinapsis, suele captar el neurotransmisor utilizado que aún queda rodando mediante un proceso denominado recaptación.

A lo largo de las décadas se han descubierto y analizado numerosos neurotransmisores diferentes (se ha concedido un número sorprendentemente elevado de premios Nobel a personas que han realizado ese trabajo).

Los nervios a menudo se especializan en la liberación de un tipo de neurotransmisor; por ejemplo, el glutamato es un neurotransmisor especialmente importante, ya que normalmente provoca la excitación de la célula que lo recibe (de ahí que se le denomine neurotransmisor excitador). Las neuronas que liberan glutamato suelen denominarse glutaminérgicas.

Del mismo modo, las neuronas que liberan dopamina y GABA (ácido gamma-aminobutírico) se denominan neuronas dopaminérgicas y GABAérgicas.

EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (SNA)

Los nervios ocupan casi cada milímetro cúbico del cuerpo y, a menudo, tienen largos axones en forma de cable que abarcan distancias macroscópicas (de centímetros hasta metros). En todo momento intervienen en miles de funciones y están bajo la vigilancia constante del cerebro. Estos nervios forman lo que se conoce como sistema nervioso autónomo (SNA) y, a través de ellos, el cerebro vigila y ajusta la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, la respiración y la digestión y, como veremos, el sistema inmunitario y el metabolismo. Este sistema vigila y manipula tu cuerpo sin que tengas que actuar conscientemente (o puede tomar el relevo de acciones que voluntariamente puedes decidir hacer de manera diferente, como respirar y parpadear, cuando no estás prestando atención).

Como ya se ha dicho, al igual que el yin y el yang, el SNA tiene dos ramas. La primera se denomina sistema simpático y sus estructuras más grandes son las cadenas nerviosas simpáticas que discurren por la superficie anterior de los huesos de la columna vertebral. Forman nodos en cada nivel de la columna. En cada uno de estos nodos, las fibras nerviosas se ramifican y se unen con las fibras voluntarias e involuntarias de las raíces nerviosas de la médula espinal para controlar todos los músculos involuntarios, desde el corazón y el diafragma hasta los músculos del tubo digestivo. Incluso el músculo liso que recubre las arterias y otros vasos que transportan la linfa, la orina y todo tipo de secreciones está fuertemente influido por las fibras nerviosas simpáticas. El sistema simpático está asociado al modo de lucha o huida o a la actividad de respuesta a la amenaza.

El otro lado del SNA es el sistema parasimpático, que está compuesto por el nervio vago, que desciende desde el tronco encefálico junto con las arterias carótidas y las venas yugulares a ambos lados del cuello (literalmente dentro de las vainas que contienen esos vasos críticos). De forma similar, las fibras nerviosas del nervio vago también conectan con órganos y tejidos, liberando sus neurotransmisores para incidir en la función de todo tipo de procesos, desde la digestión hasta la frecuencia cardíaca y la respiración. Como veremos, el nervio vago puede influir en el metabolismo, la función inmunitaria e incluso la coagula-

ción de la sangre. A diferencia del sistema simpático, el nervio vago es principalmente un nervio sensorial, lo que significa que la mayor parte de él son fibras que llevan información al cerebro. La actividad del nervio vago se asocia con las modalidades de reposo, digestión y restauración.

Las dos ramas del sistema nervioso autónomo suelen ser fuerzas opuestas. No es sorprendente que los neurotransmisores que liberan sean diferentes. Las neuronas simpáticas liberan generalmente norepinefrina. Las fibras parasimpáticas que descienden al interior del cuerpo liberan acetilcolina, lo que las convierte en nervios colinérgicos.

El SNA puede considerarse un tercer componente del sistema inmunitario. Sin embargo, normalmente se considera que el sistema inmunitario tiene dos subsistemas principales: un componente innato y otro adaptativo. El primero reacciona a las amenazas y lesiones con una respuesta inflamatoria enérgica que es, francamente, algo indiscriminada y puede hacerte caer enfermo mientras está tratando de defenderte. El sistema inmunitario innato combate la varicela la primera vez que te la encuentras y, durante este proceso, te sientes enfermo. Las células inmunitarias adaptativas aprenden de encuentros anteriores y construyen herramientas muy específicas (por ejemplo, anticuerpos y células T) capaces de destruir rápidamente los agentes patógenos que se encuentran por segunda vez. Reacciona con tanta rapidez y precisión que no se enferma por la batalla.

Ahora bien, en este contexto, pensemos en el papel del cerebro y del sistema nervioso. La red de nervios y sus células de apoyo nos permiten reaccionar ante las situaciones de forma que evitamos lesionarnos o entrar en contacto con objetos que, de otro modo, nos causarían daños o nos enfermarían. Por ejemplo, reaccionamos por reflejo al calor o a los objetos afilados. Los ciervos saben instintivamente que deben huir de los carnívoros. Los perros ladran a los extraños. Los animales, incluidos los humanos, evitan aquello que huele mal y nuestra percepción consciente de que es nocivo se debe a que nos haría daño. Nos negamos a beber agua turbia o verde, evitamos comer alimentos que no huelen bien o vomitamos algo asqueroso que ingerimos por error. Todas ellas son respuestas instintivas y aprendidas del sistema nervioso que forman parte de nuestro sistema inmunitario proactivo.

El mensaje clave que debemos extraer es que el SNA nos motiva, instintivamente, a luchar, huir o evitar el peligro. Conjuntamente con esta respuesta se produce un aumento de la actividad simpática (denominada «tono» simpático), que provoca la liberación de norepinefrina en el cerebro y a nivel periférico. Una vez que ha pasado el peligro y ya no se percibe la amenaza, aumenta el tono parasimpático y se produce una liberación de acetilcolina. Esto se corresponde con la liberación de energía reprimida y la entrada en un modo de descanso, digestión, recuperación y restauración. La importancia de la liberación de acetilcolina es el núcleo de este libro. Pero antes de llegar a ese punto, necesitamos explicar algunos actores más de esta historia increíblemente importante.

MITOCONDRIAS

Volviendo a las células eucariotas, ya sean amebas unicelulares o las células de revestimiento endotelial en el tracto digestivo de un elefante, todas tienen una característica común que es literalmente la razón de su existencia: las mitocondrias. De hecho, podríamos diferenciar a las procariotas de las eucariotas, no basándonos en la presencia de un núcleo, sino en si la célula contiene o no mitocondrias. Es decir, todas las células que tienen un núcleo tienen mitocondrias, casi con seguridad porque no sería posible la existencia de orgánulos sin la energía que proporcionan las mitocondrias.

La vida surgió en el planeta Tierra hace casi 4.000 millones de años. De hecho, dada la violencia de aquellas primeras épocas, es probable que la vida surgiera, fuera diezmada y volviera a surgir, en repetidas ocasiones.

Durante más de mil millones de años, estas primeras formas de vida sobrevivieron en un entorno prácticamente sin oxígeno libre, a menudo aprovechando reacciones en las que intervenía el ácido sulfhídrico como motor energético de su bioquímica vital. Sin embargo, hace unos 2.800 millones de años, una clase emergente de estos antiguos animales unicelulares, llamados cianobacterias (unas algas verdeazuladas), se apoderó de los océanos y transformó literalmente la atmósfera, elevan-