

A thick vertical brown bar runs down the left side of the page. An orange arrow points to the right from this bar, containing the text 'Curso 2018-2019'. In the bottom left corner, several thin, curved lines in shades of brown and orange sweep upwards and to the right.

Curso 2018-2019

Psicología Fisiológica

Apuntes Libro Completo

MIRJAM KREUSEL
PSICOLOGÍA - UNED

Tabla de contenido

| | |
|---|----|
| Capítulo 1: INTRODUCCIÓN | 7 |
| 1. LAS LÍNEAS DE PENSAMIENTO CIENTÍFICO QUE CONFORMAN LA PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA ACTUAL | 7 |
| 2. LOS DETERMINANTES DE LA CONDUCTA..... | 9 |
| 3. LAS TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN EN PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA | 9 |
| 4. GESTIÓN DE LA INFORMACIÓN EN PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA..... | 10 |
| 4.3 4.1 Necesidad de una buena gestión de la información en Psicología Fisiológica | 10 |
| 4.4 | 11 |
| 4.5 4.2 Las bases de datos más importantes para el estudio de la Psicología Fisiológica | 11 |
| Capítulo 2: DORMIR Y SOÑAR..... | 12 |
| 1. LOS REGISTROS ELECTROENCEFALOGRAFICOS DURANTE LA VIGILIA | 12 |
| 2. EEG DURANTE EL SUEÑO..... | 12 |
| 3. LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS FASES REM Y NREM DE SUEÑO | 13 |
| 4. ¿POR QUÉ SE TIENE SUEÑO Y PARA QUÉ SE DUERME? | 14 |
| 4.1 Efectos de la privación de sueño..... | 14 |
| 5. EL MODELO DE DOS PROCESOS DE LA REGULACIÓN DEL SUEÑO | 16 |
| 5.1 La adenosina es uno de los sustratos fisiológicos del proceso homeostático que impulsa el sueño | 17 |
| 5.2 El núcleo supraquiasmático dirige el proceso circadiano del ciclo sueño-vigilia | 17 |
| 6. EL CIRCUITO NEURAL DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA..... | 18 |
| 6.1 En la zona subparaventricular (ZSPV) se distribuye el <i>output</i> del NSQ | 18 |
| 6.2 El DMH (núcleo dorsomedial del hipotálamo) contribuye a sincronizar el ciclo de sueño-vigilia con los períodos de alimentación, y distribuye el output circadiano entre un centro hipotalámico de la vigilia y otro del sueño | 19 |
| 6.3 La actividad de las neuronas orexinérgicas del HL (hipotálamo lateral) impulsa el despertar | 19 |
| 6.4 Los núcleos del tronco encefálicos y diencefálicos que sintetizan aminas y acetilcolina impulsan la vigilia | 20 |
| 6.5 El VLPO (núcleo ventrolateral del área preóptica) promueve el sueño | 20 |
| 6.6 El modelo de biestable o <i>flip-flop</i> entre la vigilia y el sueño | 21 |
| 6.7 El SLD (núcleo sublateral dorsal) del puente promueve el sueño REM (REM-on) y la SGPAvl (región ventrolateral de la sustancia gris periacueductal) del mesencéfalo lo previene (REM-off)..... | 22 |
| 7. FISIOLOGÍA Y FUNCIÓN DE LOS SUEÑOS | 22 |
| 7.1 Los sueños se generan por la actividad REM-on en el tronco del encéfalo, el tálamo, la corteza cerebral y el sistema límbico, mientras otras regiones cerebrales se desactivan y se inhibe la musculatura voluntaria..... | 23 |
| 7.2 ¿Qué impulsa los sueños? | 24 |
| 8. TRASTORNOS DEL SUEÑO | 25 |
| 8.1 El insomnio | 25 |
| 8.2 Las apneas del sueño..... | 25 |
| 8.3 La narcolepsia con cataplexia | 26 |
| 8.4 Los trastornos del sueño por alteraciones del ritmo circadiano..... | 26 |
| 8.5 Las parasomnias de la fase NREM: sonambulismo y terrores nocturnos, y de la fase REM: TCSR y pesadillas nocturnas | 27 |

| | |
|--|-----------|
| Capítulo 3: CONDUCTAS REPRODUCTORAS | 28 |
| 1. <i>DIMORFISMO SEXUAL</i> | 28 |
| 1.1 Qué es el dimorfismo sexual | 28 |
| 1.2 Observación y medida de las conductas reproductoras en el laboratorio | 28 |
| 2. <i>DIFERENCIACIÓN Y DESARROLLO SEXUAL DIMORFO DEL SISTEMA REPRODUCTOS</i> | 29 |
| 2.1 La diferenciación del testículo y el ovario | 30 |
| 2.2 Diferenciación de los órganos sexuales internos..... | 31 |
| 2.3 Diferenciación de los genitales externos | 31 |
| 3. <i>DIMORFISMO SEXUAL EN EL CEREBRO</i> | 32 |
| 3.1 Mecanismos evolutivos, genéticos y epigenéticos del dimorfismo sexual y la conducta sexual 32 | |
| 3.2 Características del dimorfismo sexual en el cerebro | 33 |
| 3.3 Control hormonal del dimorfismo sexual en el cerebro | 33 |
| 3.4 Dimorfismo sexual en el cerebro humano | 34 |
| 4. <i>TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL DEL SISTEMA REPRODUCTOR Y SU REPERCUSIÓN EN EL CEREBRO Y LA CONDUCTA SEXUAL</i> | 34 |
| 4.1 Clasificación de los TDS | 34 |
| 4.2 Trastornos cromosómicos | 35 |
| 4.3 Trastornos relacionados con los receptores o el metabolismo de los andrógenos en hombres XY y mujeres XX | 36 |
| 4.4 Disruptores endocrinos | 37 |
| 4.5 Qué nos enseñan los trastornos del desarrollo sexual | 37 |
| 5. <i>PUBERTAD Y DESARROLLO SEXUAL</i> | 37 |
| 5.1 Caracterización e inicio de la pubertad..... | 38 |
| 5.2 Control genético y endocrino del desarrollo en la pubertad | 38 |
| 5.3 Cambios cerebrales durante la adolescencia..... | 39 |
| 6. <i>CONTROL NEUROHORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA HEMBRA</i> | 39 |
| 6.1 La hembra muestra el reflejo de lordosis poco después de nacer | 39 |
| 6.2 Control hormonal de la conducta sexual de la hembra..... | 39 |
| 6.3 Control neural de la conducta sexual de la hembra | 41 |
| 7. <i>CONTROL NEUROHORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL DEL MACHO</i> | 43 |
| 7.1 Mecanismos básicos de la erección y la eyaculación | 43 |
| 7.2 Control hormonal de la conducta sexual del macho | 44 |
| 7.3 Control neural de la conducta sexual del macho..... | 45 |
| 7.4 El periodo refractario posteyaculación del macho | 46 |
| 8. <i>LA ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE LA EXCITACIÓN SEXUAL Y EL ORGASMO</i> | 47 |
| 8.1 La activación sexual en el hombre y la mujer | 47 |
| 8.2 Regiones cerebrales relacionadas con el orgasmo..... | 48 |
| 9. <i>IDENTIDAD DE GÉNERO Y ORIENTACIÓN SEXUAL</i> | 49 |
| 9.1 Identidad de género..... | 49 |
| 9.2 Orientación sexual..... | 51 |
| 10. <i>CONDUCTA PARENTAL</i> | 54 |
| 10.1 Control hormonal de la conducta maternal | 55 |
| 10.2 Mecanismos cerebrales de la conducta maternal..... | 56 |
| 10.3 Conducta paternal..... | 58 |
| Capítulo 4: CONDUCTA DE INGESTA..... | 59 |
| 1. <i>INTRODUCCIÓN</i> | 59 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 2. | <i>HOMEOSTASIS: EL EQUILIBRIO DEL MEDIO INTERNO.....</i> | 59 |
| 3. | <i>CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL METABOLISMO Y APOORTE DE ENERGÍA AL ORGANISMO</i> | 59 |
| 4. | <i>CONTROL NEUROENDOCRINO DE LA CONDUCTA DE INGESTA.....</i> | 61 |
| 4.1 | Señales periféricas que determinan el comienzo de la ingesta | 61 |
| 4.2 | Señales periféricas que determinan la finalización de la ingesta..... | 63 |
| 4.3 | Señales centrales que controlan el inicio de la ingesta | 64 |
| 4.4 | Señales centrales que controlan el cese de la ingesta..... | 67 |
| 4.5 | Integración de las señales de inicio y cese de la ingesta..... | 67 |
| 4.6 | Participación del NTS en la regulación de la ingesta | 67 |
| 4.7 | Contribución del circuito de recompensa en el control de la alimentación..... | 68 |
| 4.8 | Integración de las señales energéticas y de recompensa | 69 |
| 4.9 | Sistemas de neurotransmisión implicados en la ingesta..... | 70 |
| 5. | <i>PROGRAMACIÓN DEL CIRCUITO DE LA INGESTA.....</i> | 70 |
| 6. | <i>TRASTORNOS ALIMENTARIOS.....</i> | 70 |
| 6.1 | Por exceso de ingesta: obesidad | 70 |
| 6.2 | Por restricción de ingesta: Anorexia y Bulimia | 76 |
| Capítulo 5: PSICOBIOLOGÍA DE LAS EMOCIONES | | 80 |
| 1. | <i>INTRODUCCIÓN.....</i> | 80 |
| 1.1 | Qué son las emociones y los sentimientos | 80 |
| 1.2 | La función adaptativa de las emociones y los sentimientos | 80 |
| 1.3 | Clasificación de las emociones. ¿Las emociones son específicas y universales? | 81 |
| 2. | <i>HISTORIA DEL ESTUDIO PSICOBIOLOGICO DE LAS EMOCIONES</i> | 81 |
| 2.1 | Primeros estudios sobre la psicobiología de la emoción..... | 82 |
| 2.2 | Teoría de Darwin sobre la evolución de la emoción | 82 |
| 2.3 | Teorías fisiológicas: James-Lange y Cannon-Bard | 83 |
| 2.4 | Primeras aportaciones neuroanatómicas | 86 |
| 3. | <i>APORTACIONES ACTUALES AL ESTUDIO PSICOBIOLOGICO DE LAS EMOCIONES</i> | 88 |
| 3.1 | Neuroanatomía de las emociones | 89 |
| 3.2 | Vías de procesamiento de las emociones | 94 |
| 3.3 | La hipótesis del marcador somático | 95 |
| 3.4 | Procesos psicológicos que intervienen en la toma de decisiones | 95 |
| 4. | <i>PSICOBIOLOGÍA DE LA EXPRESIÓN EMOCIONAL.....</i> | 96 |
| 4.1 | ¿Se puede controlar la expresión emocional? | 96 |
| 4.2 | Lateralización de la expresión emocional | 97 |
| 4.3 | ¿La expresión emocional está culturalmente determinada? | 97 |
| 5. | <i>PSICOBIOLOGÍA DE LAS EMOCIONES MÁS DIRECTAMENTE IMPLICADAS EN LA SUPERVIVENCIA DEL INDIVIDUO Y DE LA ESPECIE.....</i> | 98 |
| 5.1 | Miedo | 98 |
| 5.2 | Enfado..... | 99 |
| 5.3 | Asco..... | 99 |
| 5.4 | Amor | 100 |
| 5.5 | Empatía | 100 |
| 5.6 | Alegría..... | 101 |
| 6. | <i>PROPUESTAS TEÓRICAS INTEGRADORAS ACTUALES</i> | 101 |
| 6.1 | Una teoría neurofuncional e integradora de las emociones humanas | 101 |
| 6.2 | Modelo integrador multi-jerárquico de los procesos corporales de la emoción | 102 |

| | |
|--|------------|
| Capítulo 6: COMUNICACIÓN HUMANA | 104 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 104 |
| 2. LENGUAJE HUMANO Y HOMONIZACIÓN..... | 104 |
| 2.2 Cuándo y cómo aparece el lenguaje..... | 105 |
| 2.3 ¿Existe un gen del lenguaje? | 106 |
| 3. LATERALIZACIÓN CEREBRAL EN EL LENGUAJE | 107 |
| 3.1 Asimetrías morfológicas relacionadas con el lenguaje | 108 |
| 3.2 Asimetrías funcionales..... | 109 |
| 3.3 ¿Qué hace el hemisferio derecho con respecto al lenguaje? | 110 |
| 4. PROCESAMIENTO CEREBRAL DEL LENGUAJE ORAL: BASES NEURALES | 111 |
| 4.1 Datos provenientes de pacientes con afasia | 111 |
| 4.2 Modelos actuales del procesamiento del lenguaje | 114 |
| 5. PROCESAMIENTO DEL LENGUAJE ESCRITO | 117 |
| 5.1 Definición y componentes del lenguaje escrito..... | 117 |
| 5.2 Tipos y modelos de lectura | 117 |
| 5.3 Procesamiento cerebral del lenguaje escrito: bases neurológicas de la lectura | 119 |
| 6. DISLEXIA..... | 120 |
| 6.1 Dislexias adquiridas..... | 121 |
| 6.2 Dislexia del desarrollo | 121 |
| 6.3 Alteraciones cerebrales relacionadas con la dislexia | 122 |
| Capítulo 7: NEUROBIOLOGÍA DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA | 124 |
| 1. MECANISMOS CELULARES DE LA PLASTICIDAD NEURAL | 124 |
| 1.1 Potenciación a largo plazo PLP (<i>long-term potentiation, LTP</i>) | 125 |
| 1.2 El mensajero retrógrado..... | 129 |
| 1.3 Depresión a largo plazo (DLP) | 129 |
| 1.4 Memoria implícita y plasticidad | 130 |
| 2. LA MEMORIA | 131 |
| 2.1 Taxonomía de la memoria..... | 131 |
| 2.2 Localización de la memoria: Karl Lashley y Donald Hebb | 133 |
| 2.3 Memoria espacial | 138 |
| 2.4 Reconsolidación de la memoria | 139 |
| 2.5 Memoria no declarativa..... | 140 |
| 2.6 El refuerzo..... | 142 |
| 2.7 En busca del rastro molecular del engrama | 145 |
| 3. LA EPIGENÉTICA O EL POR QUÉ SOMOS TAN DISTINTOS DEL CHIMPANCÉ AUNQUE COMPARTAMOS EL 98% DE NUESTRO ADN CON ÉL..... | 146 |
| 3.1 Las modificaciones covalentes de la cromatina pueden silenciar o activar genes ... | 147 |
| 3.2 Moléculas menomgénicas en la cromatina..... | 148 |
| 3.3 ¿Podemos heredar el temor de nuestros padres, o incluso, el de nuestros abuelos? | 149 |
| 4. EL FACTOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF): LA EPIGENÉTICA Y LA PLASTICIDAD SINÁPTICA | 150 |

Capítulo 1: INTRODUCCIÓN

1. LAS LÍNEAS DE PENSAMIENTO CIENTÍFICO QUE CONFORMAN LA PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA ACTUAL

El objeto de estudio de la Psicología Fisiológica (PF) son los mecanismos cerebrales que rigen la conducta durante el ciclo vital de un organismo, tratándose de una forma de entender la conducta dentro del método científico y la biología.

Desde mediados del siglo XX la PF está ligada a la Neurociencia, la cual también abarca como objeto de estudio la conducta, situando la PF en el centro de esta ciencia.

Los procesos psicológicos estudiados son la percepción, las conductas motivadas, la emoción, el aprendizaje y la cognición, y se estudia tanto la organización de los mecanismos correspondientes, como la influencia que tienen estos procesos en aquellos mecanismos.

Se pueden distinguir tres etapas:

- Los orígenes históricos, con las corrientes de pensamiento reduccionista y holista. Aquí se fija el objeto de estudio en la mente
- El cambio de enfoque gracias a la influencia del conductismo y neoconductismo. Aquí se fija el objeto de estudio a la conducta observable
- Y la inmersión en la neurociencia, recuperando el estudio de la mente.

Los orígenes históricos

Durante el último tercio del siglo XIX, el clima intelectual de ideas mecanicistas, localizado fundamentalmente en Alemania, Reino Unido y Francia, da origen a la PF, con dos corrientes de pensamiento:

- Corriente reduccionista: explicar mediante el estudio de las partes. Son fundamentales los trabajos de **Santiago Ramón y Cajal** determinando la unidad funcional del SN (la neurona) y los de **Charles Sherrington** definiendo la sinapsis neuronal.
- Corriente holista: explicar la conducta estudiando al organismo en su conjunto. Destacan **Paul Broca** y **Carl Wernike** quienes localizaron las regiones corticales ligadas al habla. Dentro de esta corriente surge el término de PF gracias a **Wilhelm Maximilian Wundt**. Según él, debían investigarse los procesos conscientes mediante la experimentación y la introspección o auto-observación. Sin embargo, el descrédito de este método como científico y la aparición de la psicología conductista da un giro a la evolución de la PF.

La influencia de la psicología conductista y neoconductista y los laboratorios de fisiología. Este segundo periodo está marcado por dos líneas conceptuales provenientes de la psicología y la fisiología:

- Vía de la psicología: definida por dos hechos:

- La introducción del conductismo: sólo puede ser objeto de estudio aquella conducta que es observable y medible.
- La evolución del conductismo hacia el neoconductismo y el cognitivismo.
- Vía de la fisiología: aporta las técnicas precisas y el estudio de las funciones cerebrales para relacionar cerebro y conducta.

El primer conductismo pretendía estudiar el control que ejercen los estímulos externos sobre determinadas conductas, sin interés por estudiar el cerebro. **Clark Leonard Hull**, en sus *Principles of Behavior* (1943) da acceso a la fisiología en el estudio de la conducta, y la conduce hacia la morfología y la fisiología del SN. Así inicia el interés por la implicación de la corteza cerebral y las estructuras subcorticales en las conductas emocionales y motivadas.

- **Edward Chace Tolman**: pensamiento sobre conducta propositiva y mapas cognitivos
- **Donald O. Hebb**: relación de patrones de actividad neuronal con procesos de representación y procesamiento de la información
- **John O'Keefe**, **May Britt Moser** y **Edvard Moser**: implicación del hipocampo en la generación de mapas cognitivos.

Las primeras funciones cerebrales estudiadas fueron las motoras (**Gustav Theodor Fritsch** y **Eduard Hitzig**), estimulando eléctricamente la corteza cerebral. El neurólogo **David Ferrier** estableció un mapa cortical correspondiente a la musculatura mediante técnicas de lesión y estimulación cortical. **Clinton Woosley** y **Philip Bard** recogieron la actividad cortical resultante de la estimulación de la piel y establecieron el primer mapa cortical de la sensibilidad, completado en humanos por **Wilder Penfield**.

Al observar **Walter Cannon** que los animales descorticados aún podían emitir respuestas emocionales, propuso la actividad talámica como factor emocional de la conducta. **Philip Bard** observó que era necesario conservar el hipotálamo y la región dorsal del tálamo para que se puedan producir esas respuestas emocionales. **Stephen Walter Ranson** demostró la implicación del hipotálamo en las respuestas viscerales, y **Walter Hess** en las reacciones defensivas.

Este periodo se caracteriza por la utilización y experimentación en animales como modelo, el uso de técnicas de lesión y electroestimulación, la recogida de actividad eléctrica del cerebro, la administración de sustancias farmacológicas y las intervenciones endocrinas.

La Psicología Fisiológica en el núcleo de la Neurociencia o el paso del reduccionismo al holismo

En 1906 **Ralph W. Gerard** fundó la **Society of Neuroscience**, cuyo objetivo es el avance en el entendimiento del cerebro y el Sistema nervioso.

John Eccles y su libro *The Neurophysiological Basis of Mind - Principles of Neurobiology* (1953) proporcionan una relación entre mente y cerebro.

El libro *Principles of Neural Science* de **Eric Kandel** y **James Schwartz**, treinta años más tarde, establece que el objetivo de la Neurociencia es “entender la mente”.

En esta etapa vuelve el estudio de lo “psíquico” en humanos, la mente, produciendo hipótesis, modelos y explicaciones en animales. Acerca las corrientes de pensamiento reduccionista y holista.

Actualmente, se estudia el cerebro tanto como variable independiente como dependiente, siguiendo principios éticos sólidos y utilizando todas las técnicas propias de la Psicología y la Neurociencia.

2. LOS DETERMINANTES DE LA CONDUCTA

Según Ernst Mayer se plantean dos tipos de preguntas:

- Dirigidas a las causas próximas: **cómo** se produce la conducta
- Dirigidas a las causas últimas: **por qué** se produce. Evolución de la conducta.

Así pues, la explicación fisiológica y la evolucionista se complementan.

En el estudio de la PF hay que tener en cuenta los antecedentes filogenéticos (evolución), genéticos y de desarrollo, así como los biorritmos del organismo. Los mecanismos cerebrales y el sistema nervioso son fruto de la selección natural, y por ende la PF, por relación evolutiva (relación entre filogenia y genoma y la conservación de genes entre diferentes especies), puede utilizar cualquier especie animal en el estudio de la conducta (por ejemplo, Eric Kandel estudiando el molusco gasterópodo).

La conducta depende de un programa conductual consecuencia del programa genético y la experiencia adquirida por el organismo. Por lo tanto, la conducta está determinada por factores hereditarios, innatos, congénitos y constitucionales. La epigenética estudia la influencia del medio ambiente y de la conducta en la actividad genética, que puede mantenerse en el tiempo e incluso transmitir a siguientes generaciones.

Los cambios morfológicos y fisiológicos son continuos y pueden ser de dos tipos: debidos al desarrollo (a lo largo del ciclo vital del organismo) o biorritmos (oscilaciones diarias, mensuales, estacionales o anuales), que a su vez varían entre machos y hembras o diferentes rangos de edad. Son datos esenciales en la investigación (momento del día, edad, sexo, época del año, etc.).

3. LAS TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN EN PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA

Mientras la Neurociencia estudia la morfología y el funcionamiento del SN, la PF estudia la conducta. Pero ambas ramas confluyen en el estudio de la mente y la conducta, denominándose las distintas especialidades de la Neurociencia, cuando son referentes a la conducta, “psico-“. La PF es el núcleo central de los estudios de la conducta gracias a la explicación neurobiológica que aporta a los procesos emocionales, motivacionales y cognitivos.

El abanico de posibles técnicas y estrategias de estudio es muy amplio, pero es primordial saber distinguir si el cerebro es tratado como variable independiente o dependiente con respecto a la conducta.

Las técnicas se pueden agrupar en 4 grupos, remontándose los dos primeros al siglo XIX, y los dos siguientes al primer trimestre del siglo pasado, y aunque en sí no han variado las

técnicas, si han sufrido mejoras en la precisión y, consecuentemente, en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, así como en la investigación. Son:

- Lesión
- Estimulación
- Registro eléctrico
- Cuantificación de sustancias (neurotransmisores, hormonas, etc.)

El desarrollo del aparato de **estereotaxis**, por Robert H. Clarke y Victor Horsley (1903) es un ejemplo de la evolución en la precisión de estas técnicas, pues permite acceder de forma más concreta a cualquier estructura cerebral, sin necesidad de levantar toda la bóveda craneal. La cirugía estereotáxica revolucionó la investigación y la clínica, y precisa de un aparato estereotáxico y un atlas estereotáxico.

También se puede observar esa evolución en las técnicas de lesión:

- Lo primero fueron las lesiones mediante electricidad, sin embargo, el alcance espacial era poco preciso por lo que las conclusiones requerían ser matizadas y completadas a posteriori.
- La radiofrecuencia mejoró el control del tamaño de la lesión, pero provocaba daño en fibras de paso y grupos celulares próximos.
- El empleo de sustancias neurotóxicas que dañan selectivamente determinadas neuronas daba conclusiones más fiables, sin embargo, la correspondencia temporal con el funcionamiento fisiológico de las neuronas no era bueno (actuaba muy lento). Permitía también producir “lesiones transitorias” empleando sustancias anestésicas.
- Las **técnicas optogenéticas**, que combinan la genética, las propiedades de la fibra óptica y la utilización de la luz para inhibir o activar grupos de neuronas que previamente han sido modificadas genéticamente con genes procedentes de algas verdes unicelulares cuyos canales iónicos son sensibles a una luz con determinada longitud de onda. Supera el obstáculo de resolución espacio-temporal.

4. GESTIÓN DE LA INFORMACIÓN EN PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA

4.34.1 Necesidad de una buena gestión de la información en Psicología Fisiológica

El objeto de estudio es el comportamiento y la cognición, considerando al cerebro una variable independiente o dependiente.

Cualquier búsqueda bibliográfica parte de los conocimientos previos del investigador y ha de responder a las siguientes preguntas:

1. ¿Qué necesito saber? (*key words*)
2. ¿Qué tipo de información estoy buscando? (artículos, revisiones, estudios en humanos u otras especies, etc.)
3. ¿Qué fuentes o bases de datos son más apropiadas?
4. ¿Cuál es la disponibilidad/coste de consultar las fuentes?
5. ¿Qué idioma? (inglés)

De la bibliografía en general

Lo más habitual en la PF es empezar a recopilar información mediante las revisiones para pasar después a artículos de investigación citados en esas revisiones.

Hay varios tipos de revisiones:

- las que recogen lo más significativo respecto a un tema, de forma ordenada
- las conceptuales, que debaten de forma crítica la bibliografía sobre un tema nuevo o proponen conceptos e interpretaciones nuevas
- los meta-análisis, que someten a un análisis estadístico los datos procedentes de muchos experimentos y estudios sobre un tema concreto.

La calidad de un trabajo se puede revisar mediante el impacto científico de las revistas que publican el trabajo y el ranking ocupado en la Web of Science.

Las palabras clave

Son palabras cuyo contenido semántico describe un tema y sirven para caracterizar el contenido de la búsqueda. Puede ser una palabra, un grupo de palabras o el nombre de un autor

4.4

4.5.4.2 Las bases de datos más importantes para el estudio de la Psicología Fisiológica

La base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos es la más utilizada en la ciencia sanitaria, de carácter gratuito ofrece los resúmenes de aprox. 40 millones de artículos, facilitando en muchos casos el acceso directo y gratuito.

La búsqueda se realiza introduciendo las palabras claves y aplicando una serie de filtros. Seguidamente se analiza el “*abstract*” o resumen para ver si el artículo nos interesa o no. En la lectura del *abstract* también podemos revisar los títulos de otros relacionados.

La base de datos PsycInfo

Es la base de datos de psicología más importante a nivel mundial, y ofrece, además: PsyARTICLES, PsycCRITIQUES y PsycEXTRA.

Linceo+: el buscador de la Biblioteca de la UNED

Tiene dos características:

1. es un metabuscador, permite buscar en varios recursos mediante una única consulta
2. permite un fácil acceso al texto completo de los documentos electrónicos suscritos por la Biblioteca

El buscador Google Académico

Muy útil para conseguir artículos completos o rastrear la evolución, el impacto y las críticas a esos artículos.

Capítulo 2: DORMIR Y SOÑAR

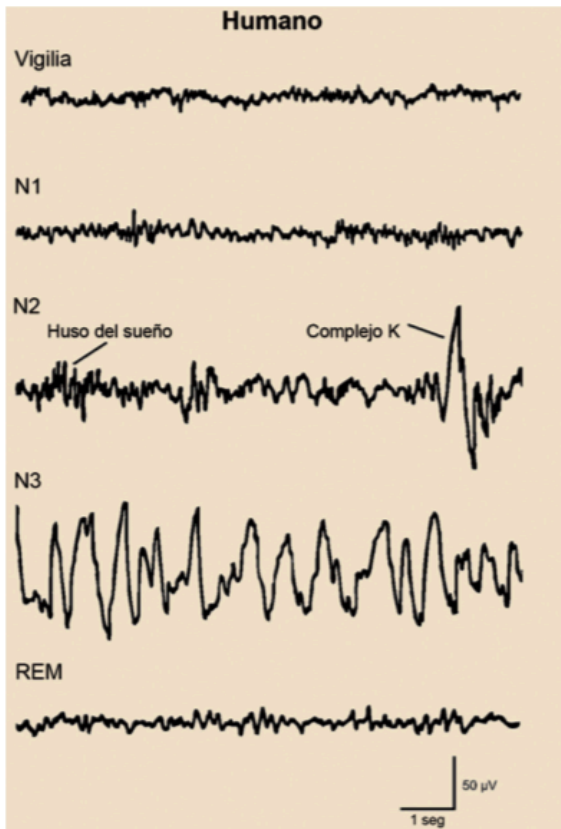
1. LOS REGISTROS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS DURANTE LA VIGILIA

Un electroencefalograma (EEG) es la representación gráfica del registro de las señales electrofisiológicas resultantes de la suma de corrientes eléctricas de millones de neuronas en forma de cambios de voltaje. En estos EEG se observan dos tipos de ondas de vigilia:

- **Ondas beta:** alta frecuencia (14-30 Hz), amplitud baja. La persona está despierta realizando alguna tarea mental. Se interpreta como la actividad eléctrica de muchos circuitos neurales dedicados a diferentes funciones a la vez (sistemas sensoriales y evaluación de posible acción)
- **Ondas alfa:** baja frecuencia (8-13 Hz), mayor amplitud. La persona está relajada y con los ojos cerrados. Se interpreta como mayor sincronía de la actividad de los diferentes circuitos neurales del córtex.

2. EEG DURANTE EL SUEÑO

La “polisomnografía” es el conjunto de registros compuesto por: EEG, EMG, EOG (ocular), FC, FR (respiración) y T^a corporal. El EEG durante el sueño muestra patrones distintos a la vigilia que van cambiando y repitiéndose. Esto ha permitido identificar las fases del sueño que hoy en día constituyen las bases conceptuales. Estas fases pasan de la vigilia hasta N3 con ondas cada vez más lentas (menor F) y más amplias (mayor V), y finalmente un patrón similar a la vigilia en la fase REM. Fases del sueño:



- Al adormecerse se observa un ritmo alfa (8-13 Hz)
 - Seguidamente pasa a la fase **N1** del sueño. Aparecen ondas de ritmo **theta** (3-7 Hz), y es la fase intermedia entre vigilia y sueño.
 - Pocos minutos después empieza la fase **N2**, añadiendo a la actividad theta **husos** (*spindles*) del sueño y **complejos K**. Esta fase del sueño es el sueño ligero. Si el sujeto se despierta en esta fase dirá que no estaba dormido. El tono muscular va decreciendo poco a poco, igual que la T^a, y las FC y FR.
- Los **husos** son ondas de 12-14 Hz de 1-2 segundos de duración
- Los **complejos K** son ondas negativas (hacia arriba) seguidas de deflexión positiva brusca (1-2/min).
- La fase **N3** denominado sueño de ondas lentas presenta ondas **delta** (1-2 Hz), y es la fase de sueño profundo, con un alto umbral de

estimulación para despertarse. Al pasar de esta fase directamente a la vigilia el sujeto muestra cierta desorientación hasta alcanzar el estado de alerta.

- Después de esta fase (60-90 minutos después del inicio del sueño) hay un breve retorno a la fase N2, a veces N1, y a continuación comienza la fase de sueño **REM**
- En la fase **REM** se observan ondas rápidas de bajo voltaje (similar a la vigilia), total ausencia del tono muscular y movimientos rápidos de los ojos bajo los párpados (registro EOG), de ahí su nombre: *Rapid Eye Movement*. Al despertar de esta fase el sujeto refiere que estaba soñando y recuerda detalles, además de mostrarse despejado y alerta. También se llama “sueño paradójico”

Las tres fases NREM seguidas de la fase REM constituyen un ciclo de sueño con una duración de 90 minutos aprox.

3. LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS FASES REM Y NREM DE SUEÑO

El sueño, en un sujeto sin trastornos relacionados, siempre comienza por la fase NREM, pero puede pasar a vigilia en cualquiera de las fases descritas. Durante el sueño NREM el metabolismo cerebral disminuye y hay un menor gasto energético, así como bajas y regulares frecuencias cardíaca y respiratoria. Durante la fase N2 puede haber ensoñaciones cortas.

En la fase REM el metabolismo cerebral alcanza niveles similares a la vigilia, aumentan la tensión arterial y las FC y FR, se producen erecciones parciales del pene y tumefacción del clítoris. Aparecen ensoñaciones vívidas (sueños). A excepción de la musculatura respiratoria y extrínseca ocular, no hay tono muscular, pero se pueden observar *twitches*, sacudidas de las piernas (posible relación con desarrollo motor durante infancia).

Al inicio del sueño aparece con más frecuencia y en períodos más largo la fase N3, y la fase REM al final de una noche durmiendo.

La estructura del sueño cambia a lo largo de la vida:

- Niño recién nacido duerme aprox. 17 horas, 50% REM.
- Al finalizar la pubertad, inicio edad adulta, aprox. 7 u 8 horas, 20% REM
- A partir de los 60 años, aprox. 6 horas diarias, 15% REM

Disminuye el tiempo dedicado a la fase REM pero se mantiene más constante el tiempo NREM, aunque en la edad adulta es mayoritariamente sueño ligero y solo 5% de ondas lentas.

Las fases NREM aparecen en distintas *phyla*, pero sólo las aves y mamíferos presentan sueño REM:

- Los mamíferos altriciales (nacen inmaduros) ocupan más tiempo en la fase REM
- Los cetáceos (mamíferos acuáticos) sólo muestran sueño NREM con alternancia del hemisferio cerebral
- Los lobos marinos muestran en el agua sueño de patrón NREM con alternancia de hemisferios, pero en tierra cambian a un patrón de sueño NREM en ambos hemisferios con alternancia con sueño REM. En las aves migratorias es similar (vuelo/tierra).

4. ¿POR QUÉ SE TIENE SUEÑO Y PARA QUÉ SE DUERME?

Siegel (2009) ha propuesto que el sueño es una variante de los estados de **dormancia** (hibernación, diapausas, ...), con la diferencia de ser rápidamente reversible. Puede ser que sea adaptativo para las especies pues permite optimizar la distribución de las conductas a lo largo del día para así mantener los animales diurnos activos durante el día (y a los nocturnos durante la noche), cuando tienen más probabilidad de éxito en las actividades dirigidas a la supervivencia (alimentación, reproducción, etc.), e inactivos y a salvo de peligros durante el resto del tiempo, permitiendo ahorrar energía. Esto se comprueba en numerosos ejemplos que demuestran que las exigencias del medio ambiente, la morfología y la fisiología de cada especie, han modelado sus formas de inactividad y sueño (más largo/más corto, nocturnas/diurnas/cambiantes).

Algunas hipótesis que intentan explicar el proceso fundamental al que sirve el sueño son:

1. **La hipótesis de la homeostasis sináptica:** según esta hipótesis, el sueño es la contrapartida necesaria a los mecanismos de plasticidad sináptica asociados al aprendizaje y a la memoria. Permite la funcionalidad y no saturación de las sinapsis modificadas, así como borrar los registros de eventos poco significativos. Requiere desconexión del mundo exterior.
2. **La hipótesis del drenaje glinfático durante el sueño:** según esta hipótesis, el *Locus Coeruleus* permanece inactivo durante el sueño (no segrega noradrenalina) y permite que el volumen de las células corticales decrezca, aumentando así el espacio extracelular y el transporte glinfático de desechos. Además, parece ser más eficiente este sistema al dormir de lado, pudiendo explicar por qué las personas prefieren dormir en esa posición.

4.1 Efectos de la privación de sueño

La privación del sueño es otra forma de estudiar las funciones fundamentales del sueño, viendo los efectos de esa privación y relacionándolos con otras funciones del cerebro, del organismo en su conjunto o del comportamiento.

4.1.1 La privación total del sueño durante períodos largos en ratas tiene efectos muy graves

La privación de sueño durante largos períodos en ratas de laboratorio se realiza mediante el “disco sobre el agua” (las ratas no pueden dormir en el agua), que permite que ambas ratas reciban la misma estimulación molesta, pero sólo la experimental resulta privada de sueño (la otra duerme cuando la experimental está despierta y el disco no se mueve). Puede superar el 90% de privación en la rata experimental, mientras que la control apenas es privada en un 28%.

Tanto la privación total como la selectiva de las fases NREM o REM desencadenan deterioros graves (pérdida de capacidad de termorregulación, incremento de la tasa metabólica, incremento de ingesta y pérdida de peso, lesiones en la piel, debilitamiento y finalmente la muerte), sin que se deban estos deterioros al agua. Una interrupción de la privación antes de entrar en un debilitamiento fuerte permite la recuperación de la salud, con mucho sueño REM en los primeros días (“rebote de sueño REM”) si la privación ha sido total y

durante un largo periodo, y un “rebote de sueño NREM” si la privación ha sido de un día o menos.

Dormir es por tanto una importante función vital, pero no resuelve la cuestión sobre cuál es la función del sueño.

“Las ratas se han muerto... de sueño, pero no se sabe cómo las ha matado”

4.1.2 Los efectos de la privación total de sueño en humanos

La privación de sueño más larga fue la realizada por Randy Gardner (17 años) que se mantuvo en vigilia durante 264 horas seguidas (11 días), sin utilizar estimulantes. Se mostró en ocasiones irritable y susceptible, sin sufrir ideaciones paranoicas ni ninguna psicopatología ni durante ni después de la privación. El primer día de recuperación durmió 14.5 horas, el segundo día 10.5 horas y el tercer día 9 horas y 3 minutos, mostrando un rebote de sueño de ondas lentas (N3) y sueño REM, con poco sueño ligero.

Poco después se estudió el efecto de 205 horas de privación, y los sujetos no mostraron desórdenes psicopatológicos, y también tuvieron un rebote de sueño REM y de ondas lentas. En la primera noche protagonizaba el rebote de sueño de ondas lentas, mientras que en la segunda lo hacía el rebote de REM.

Parece por lo tanto que la privación en humanos no tiene consecuencias graves más allá del cansancio, dificultad de concentración o mal humor. Sin embargo, los investigadores insisten en que puede tener efectos importantes y potencialmente peligrosos.

4.1.3 Los efectos de la restricción de sueño en humanos

Los estudios de privación total del sueño no tienen demasiada aplicabilidad práctica, pues en la vida diaria las restricciones suelen ser parciales. Por ello se han realizado estudios de privación parcial o restricción de sueño (24h en vigilia, o dormir un tiempo inferior al habitual). Como conclusión el sueño, en particular el de ondas lentas, tiene una función de recuperación del funcionamiento óptimo del cerebro tras el desgaste de la vigilia. La falta de sueño impide esa recuperación y provoca somnolencia, lapsos de atención, deficiencias perceptivas, enlentecimiento de la memoria de trabajo, reducción del rendimiento cognitivo, bajo estado de ánimo e irritabilidad y pensamiento perseverante. Si no se recupera durmiendo horas extras, estos síntomas generan la “deuda de sueño”.

24 horas en vigilia resultan en un deterioro perceptivo y psicomotor comparable con una tasa de alcoholemia entre 0.5 y 1 gramo de alcohol / litro de sangre.

Además, la deuda de sueño se relaciona con alteraciones metabólicas y hormonales, siendo factor de riesgo para DM, HTA y obesidad.

Dormir más horas de las necesarias no aporta beneficio o ventaja, no se acumulan en un almacén de reserva.

No se sabe si dormir menos de 7 horas y media ya provoca una deuda de sueño, o si hay un margen entre las 6 y las 8 horas, dedicado al sueño REM, que puede alargarse o acortarse sin efecto sobre la deuda de sueño. Además, la privación selectiva del sueño REM no parece causar deterioros apreciables sobre el procesamiento cognitivo, percepción o aprendizaje, y además mejora el estado de ánimo en personas con depresión mayor. (fármacos antidepresivos IMAOs y tricíclicos suprimen el sueño REM sin afectar el sueño NREM).

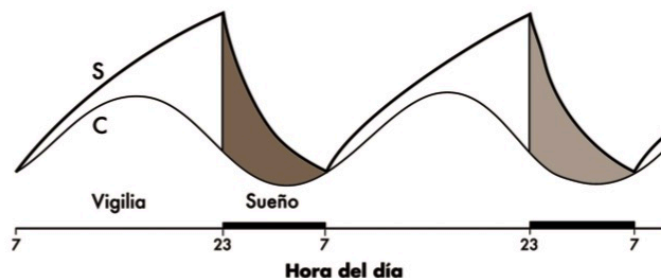
El tiempo de sueño mínimo que necesita una persona para no entrar en deuda depende de sus características genéticas, fenotípicas y ambientales, siendo muy variable.

5. EL MODELO DE DOS PROCESOS DE LA REGULACIÓN DEL SUEÑO

Hay una idea general que indica que el sueño obliga a los animales a permanecer a salvo de peligros, ahorrando energía y desconectados del mundo exterior, mientras el resto del tiempo se dedica a las actividades de supervivencia, reproducirse y cuidado de la prole. Además, el tiempo de inactividad física y conductual supone tiempo de actividad cerebral empleado en funciones de mantenimiento de mecanismos neurales desequilibrados durante la vigilia.

Este modelo se denomina “**modelo de dos procesos**” y estaría formado por dos procesos:

- **Proceso homeostático:** proceso S, impulsa el sueño dependiendo del tiempo de vigilia, para recuperar los desequilibrios del cerebro. Explica el rebote de sueño tras una restricción, o la falta de sueño si hemos dormido siesta
- **Proceso circadiano:** proceso C, impulsa vigilia o facilita el sueño en función de la hora del día, suponiendo la existencia de un centro cerebral capaz de medir el tiempo, para separar la actividad de animales diurnos y nocturnos. Explica el mayor nivel de alerta por las mañanas y la somnolencia en las horas centrales, cuando descende la curva C, así como las alteraciones por los cambios de turno de trabajo o el *jet lag*.



Otras circunstancias que pueden influir en el ciclo de vigilia-sueño son el uso de estimulantes, la amenaza de peligros, la disponibilidad de comida, la presión social, el estado general de salud y otros, agrupados todos en un factor denominado “**alostático**”. La **alostasis** es el proceso por el cual el organismo pone en marcha cambios de comportamiento y fisiología para adaptarse a situaciones estresantes e inesperadas en el medio ambiente.

En ocasiones puede conducir a dormir más, menos o a modificar el patrón circadiano de sueño y vigilia, provocando a largo plazo “**carga alostática**” alterando el equilibrio homeostático en diferentes sistemas del organismo (un ejemplo es la deuda de sueño).

Cabe destacar que nuestro patrón de sueño de 7-8 horas en un solo bloque no tiene por qué ser el de la especie humana en general. En sociedades de cazadores recolectores o nómadas los ciclos de sueño vigilia son fluidos y dependientes, mientras que en la Europa preindustrial el sueño se dividía en dos bloques de 4-5 horas con un período de vigilia de algunas horas. Otras latitudes pueden favorecer otros patrones ciclos de sueño vigilia.

5.1 La adenosina es uno de los sustratos fisiológicos del proceso homeostático que impulsa el sueño

La investigación del proceso homeostático del sueño pretende averiguar de qué forma mide el cerebro la duración de la vigilia para dormir a continuación más o menos tiempo, y presupone la existencia de alguna sustancia que se acumula durante la vigilia y se degrada durante el sueño, relacionada con el desgaste o con el cansancio que se produce tras un largo período de vigilia. La **adenosina** es un neuromodulador que cumple esos criterios: Se genera en las neuronas y en los astrocitos como resultado del catabolismo del ATP (metabolismo y gasto energético), acumulándose por tanto a lo largo del día (30% más de gasto energético del cerebro en vigilia) provocando un desequilibrio homeostático susceptible de ser recuperado durmiendo.

Actúa sobre varios, pero en concreto dos **receptores metabotrópicos**:

A1: inhibidores de la actividad neuronal, pues hiperpolarizan la membrana. Distribuidos por muchas regiones dentro y fuera del SNC. La adenosina actúa así sobre regiones implicadas en impulsar la vigilia, desactivándolas. Es el caso de las neuronas del prosencéfalo basal (PrB) y del núcleo tuberomamilar (TM), o las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral.

A2_A: excitadores pues despolarizan la membrana, con una distribución más restringida. Así la adenosina actuaría sobre regiones implicadas en impulsar el sueño. Se ha investigado principalmente el núcleo ventrolateral del área preóptica del hipotálamo (VLPO).

La cafeína o la teofilina funcionan como antagonistas de la adenosina, bloqueando los receptores A2_A del cerebro.

5.2 El núcleo supraquiasmático dirige el proceso circadiano del ciclo sueño-vigilia

Los procesos rítmicos del organismo se estudian en una rama de la biología denominada “cronobiología” (ritmo circadiano más evidente: sueño-vigilia). Los ritmos circadianos de actividad y descanso se mantienen en condiciones constantes de iluminación u oscuridad, aunque se alargan un poco, por lo que el mecanismo o reloj interno requiere de señales externas, llamadas **zeitgebers**, como es el caso de la luz solar de la mañana.

La organización de los ritmos circadianos depende de la actividad del **núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ)**, cuyas neuronas tienen una frecuencia de disparo que sigue un ritmo circadiano, organizando la distribución temporal diaria de procesos como la temperatura corporal, la alimentación o la secreción de algunas hormonas. El NSQ de ratas está más activo durante el día que por la noche, activándose también ante exposición luminosa durante la noche, y manteniéndose activo si durante el día las ratas permanecen en un espacio oscuro. Estos hallazgos sugieren que el efecto estimulante de la luz sobre el NSQ está mediado por la **vía retino hipotalámica**, actuando sobre las **células ganglionares fotosensibles** con un fotopigmento denominado **melanopsina**.

Un experimento de intercambio de tejidos de distintas cepas (mutantes y no mutantes) ha mostrado que se trata de un mecanismo de naturaleza genética.

Una lesión en el NSQ altera el patrón de sueño-vigilia, pero no altera la cantidad total de horas de sueño REM y NREM. De ahí se concluye que la actividad del NSQ impulsa la vigilia en momentos determinados del día, representando el sustrato fisiológico del proceso circadiano en el modelo de dos procesos.

5.2.1 La secreción nocturna de melatonina está gobernada por el NSQ y contribuye a sincronizar el reloj circadiano

La **melatonina**, hormona producida por la **glándula pineal**, se segrega durante la noche, tanto en animales nocturnos como diurnos, por lo que señala la duración de los periodos de oscuridad. La producción y liberación se controla por un circuito multisináptico, iniciado en el NSQ que, a su vez, recibe la señal hormonal de la melatonina procedente de la glándula pineal. También actúa sobre la adenohipófisis (gonadotropinas) influyendo en los ritmos estacionales relacionados con la conducta reproductora.

La administración de melatonina (o un agonista farmacológico) durante las horas de luz inhibe la actividad del NSQ pudiendo atrasar o adelantar la fase de actividad circadiana, por lo que se estudia como posible tratamiento de los trastornos por alteración del ritmo circadiano. Los resultados no son definitivos, pero si indican que por un lado puede funcionar como **hipnótico** (facilitador del sueño), y por otro lado como **cronobiótico** (señal para la sincronización).

- Para adelantar el reloj circadiano (dormir antes) se administran 5 mg antes de que el nivel endógeno de melatonina empiece a subir de forma natural (últimas horas de la tarde).
- Para atrasar el reloj circadiano (más tiempo de vigilia durante la noche) se administran 5 mg antes de que el nivel endógeno de melatonina comienza a bajar (antes del amanecer).

En ambos casos se trata de alargar el pico máximo de melatonina en la dirección de tiempo que interesa.

6. EL CIRCUITO NEURAL DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA

Para entender el circuito neural capaz de adatar el ciclo rígido del NSQ (activo durante el día e inactivo durante la noche) a los ciclos de actividad e inactividad de los animales (en función de la probabilidad de éxito de llevar a cabo sus actividades de obtención de recursos y reproducción), estudiaremos las conexiones del NSQ con otras regiones cerebrales implicadas en el dormir y despertar.

6.1 En la zona subparaventricular (ZSPV) se distribuye el output del NSQ

Esta zona está intensamente innervada por el NSQ y separa los distintos circuitos circadianos:

- en su **región dorsal** se sitúa el ritmo circadiano de la **temperatura**.
- en su **región ventral** se sitúa el ritmo circadiano de **actividad locomotora** y de **sueño-vigilia**. Su lesión provoca periodos frecuentes intercalados de sueño y vigilia.

6.2 El DMH (núcleo dorsomedial del hipotálamo) contribuye a sincronizar el ciclo de sueño-vigilia con los períodos de alimentación, y distribuye el output circadiano entre un centro hipotalámico de la vigilia y otro del sueño

El DMH recibe proyecciones de la ZSPV y también aferencias directas del NSQ, y contribuye a mantener la vigilia, por lo que una lesión en el DMH provoca pérdida del ritmo circadiano de sueño-vigilia y menor tiempo en vigilia.

Además, se ha comprobado que, ante una privación y posterior restricción horaria de la presentación de comida en ratas, el DMH aumenta su actividad neuronal alrededor de las horas con disponibilidad de alimento, fenómeno que se conoce como **actividad anticipatoria del alimento**, que no es más que la sincronización del ritmo circadiano con el momento de la ingesta. Por tanto, el DMH forma parte de una red neural que sincroniza el ciclo circadiano con la disponibilidad de comida.

A su vez el DMH envía proyecciones directas a dos grupos de neuronas del hipotálamo:

1. Conexiones excitatorias a las neuronas **orexinérgicas** del HL (hipotálamo lateral), implicadas en el despertar
2. Conexiones inhibitorias gabaérgicas al VLPO (núcleo ventrolateral del área preóptica), activas durante el sueño
3. Conexiones excitatorias al LC (*locus coeruleus*), impulsor de la vigilia

Por tanto, el disparo de neuronas del DMH durante periodos de actividad contribuye al despertar y a la vigilia e inhibe el sueño.

Las investigaciones al respecto se realizan mayoritariamente en ratas (nocturnas), pero estudios en un roedor diurno muestra conexión directa entre las neuronas del NSQ y las neuronas orexinérgicas del HL.

6.3 La actividad de las neuronas orexinérgicas del HL (hipotálamo lateral) impulsa el despertar

Las neuronas orexinérgicas (segregan un neuropéptido llamado hipocretinas u orexinas) reciben conexiones excitadoras del DMH (o del NSQ directamente), y constituyen un grupo muy reducido de neuronas situado en el HL, área perifornical adyacente e hipotálamo posterior. Su actividad tiene dos efectos:

- estimula la ingesta
- despierta a los animales cuando están dormidos

Parece tener una función coordinadora en la conducta alimenticia con la disponibilidad de comida y con el ciclo de sueño y vigilia.

Además, recibe aferencias del núcleo central de la amígdala, procesadora de los estímulos amenazantes, pudiendo utilizar esa información en su función de despertador.

También están relacionadas con los procesos de recompensa, adicción y aprendizaje por condicionamiento operante, conectando con el área tegmental ventral (ATV) y el núcleo accumbens (Acc), pudiendo estar mediando en los efectos activadores de la vigilia de estos procesos.

Las mutaciones en un receptor de orexina son responsables de la enfermedad denominada **narcolepsia**, hecho que apoyó la idea de que la actividad de las neuronas orexinérgicas contribuye a la vigilia. La estimulación moderada o intensa de estas neuronas aumentaba

la probabilidad de despertar a los ratones dormidos (fase REM y NREM) sin incrementar el tiempo total en vigilia, efecto que correlaciona negativamente con el tiempo de privación de sueño en los ratones (la adenosina inhibe las neuronas orexinérgicas).

En resumen, las neuronas orexinérgicas del HL impulsan la vigilia en el momento del ciclo circadiano dedicado a las actividades de supervivencia y permiten la transición del sueño a la vigilia en cualquier momento del ciclo, permitiendo la flexibilidad del sistema y la adaptación a circunstancias externas, siendo insuficiente su efecto ante una presión homeostática para dormir fuerte tras una privación de sueño.

No se conoce como tal un impulso homeostático para la vigilia, pero si diferentes impulsos homeostáticos para algunas actividades y conductas que requieren estar en vigilia, que, junto con impulsos más emocionales (peligros o reforzadores), activan las neuronas orexinérgicas.

6.4 Los núcleos del tronco encefálicos y diencefálicos que sintetizan aminas y acetilcolina impulsan la vigilia

Las neuronas orexinérgicas del HL ejercen su efecto despertador mediante proyecciones a un grupo de núcleos diencefálicos y del tronco del encéfalo caracterizados por su síntesis de distintos neurotransmisores y neuromoduladores:

- LC (*locus coeruleus*) que sintetiza noradrenalina (recibe conexión excitadora del DMH)
- RD (rafe dorsal), sintetiza serotonina
- TM (núcleo tuberomamilar del hipotálamo), sintetiza histamina
- ATV (área tegmental ventral) y SGPA (sustancia gris periacueductal), sintetizan dopamina
- TLD/TPP (núcleo tegmental laterodorsal/tegmental pedúnculo pontino), acetilcolina, que conecta con el PrB (prosencéfalo basal), mismo neurotransmisor

Estos núcleos proyectan al tálamo y a la corteza cerebral, activándola mediante la liberación de estos neurotransmisores. La eliminación de esas proyecciones mediante una separación quirúrgica entre el mesencéfalo y el prosencéfalo provoca la entrada en un estado comatoso.

Esto llevó al concepto de “**sistema reticular activador ascendente**” (SRAA): la actividad de la formación reticular del tronco del encéfalo y de sus núcleos causa en la corteza cerebral el estado de activación y EEG desincronizado propio de la vigilia, y su desactivación (anestesia, trauma o sueño) causa el EEG de ondas lentas (NREM).

6.5 El VLPO (núcleo ventrolateral del área preóptica) promueve el sueño

El DMH también envía proyecciones inhibitorias GABAérgicas al VLPO, promotor del sueño. Las lesiones excitotóxicas bilaterales del VLPO causan una disminución del tiempo en sueño NREM (>50%) y una disminución de las ondas lentas en el EEG (>55%), correlacionando la cantidad de sueño NREM perdido con la cantidad de células destruidas en el núcleo del VLPO. Si la lesión se produce en el VLPO extendido se observa un decremento del sueño REM (VLPO extendido = REM-off, facilitan el paso a la fase REM). Las lesiones en el VLPO

no alteran el ritmo circadiano (menos sueño distribuido de forma habitual a lo largo del día y la noche).

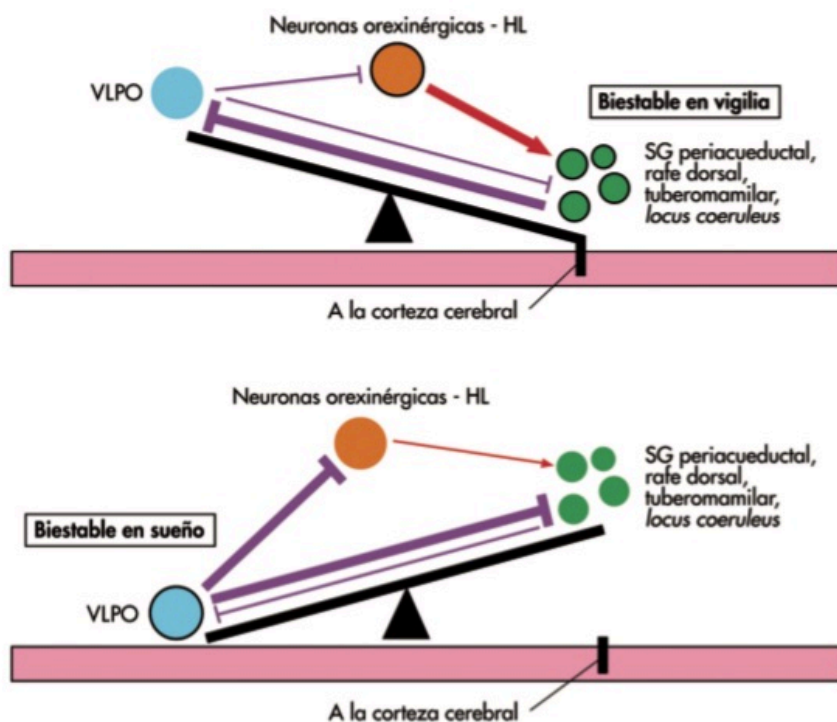
La tasa de disparo del VLPO aumenta durante el sueño NREM y REM, y disminuye durante la vigilia, siendo mayor la tasa de disparo en sueño NREM. Esto indica que durante la vigilia, incluso tras periodos de privación de sueño, las neuronas del VLPO se encuentran intensamente inhibidas. EL VLPO SOLO DISPARA MIENTRAS LOS ANIMALES ESTÁN DURMIENDO. El VLPO es estimulado por la presión homeostática (adenosina actuando sobre receptores $A2_A$) conforme aumenta el tiempo en vigilia.

Para inducir el sueño, el VLPO actúa mediante conexiones inhibitoras (galanina y/o GABA) sobre los centros diencefálicos y del tronco del encéfalo promotores de la vigilia (TM, RD, SGPA y LC), tratándose de conexiones recíprocas, y también sobre las neuronas orexinérgicas del HL (inhibe las neuronas de orexina pero no es inhibido por ellas).

6.6 El modelo de biestable o *flip-flop* entre la vigilia y el sueño

Las características fundamentales del sueño son la reversibilidad tan rápida y la estabilidad entre el sueño y la vigilia. Las transiciones entre la vigilia y el sueño ocupan alrededor del 2% del tiempo, mientras que el sueño y la vigilia estables ocupan el otro 98%.

Estas características, junto a las conexiones recíprocas inhibitorias entre el VLPO y los centros promotores de la vigilia, han inspirado el modelo denominado “**biestable**” o *flip-flop* de Clifford B. Saper (Universidad de Harvard) para explicar las transiciones rápidas entre vigilia y sueño y, a la vez, la relativa estabilidad de ambos estados a pesar de que las presiones homeostática y circadiana actúan de forma lenta y continua y en sentidos opuestos en momentos determinados.



Las conexiones inhibitoras recíprocas entre el VLPO (promotor del sueño) y los centros diencefálicos y del tronco del encéfalo (promotores de vigilia), determinan que sólo uno de los extremos esté activo en cada momento. Para mantener el sistema estable es clave

la actividad de las neuronas orexinérgicas del HL, activas durante la vigilia, que señalan sucesos importantes (hambre, amenazas) impulsando el despertar estimulando los centros de la vigilia.

6.7 El SLD (núcleo sublateral dorsal) del puente promueve el sueño REM (REM-on) y la SGPAvl (región ventrolateral de la sustancia gris periacueductal) del mesencéfalo lo previene (REM-off)

Un hecho característico es que, tras un periodo de vigilia, primero aparece el sueño NREM y después el REM, no pudiendo pasar de la vigilia directamente a la fase REM.

Los circuitos neurales responsables del sueño REM se encuentran en la región del mesencéfalo y el puente, junto a los núcleos responsables de la vigilia (relación con el patrón EEG de ondas desincronizadas parecido al de la vigilia).

El SLD (núcleo sublateral dorsal) responsable de la generación del sueño REM, también llamadas “**neuronas REM-on**”, se sitúa ventral al LC y al núcleo tegmental laterodorsal. Estas neuronas están inhibidas durante la vigilia por conexiones GABAérgicas procedentes de la SGPAvl (sustancia gris periacueductal, región ventrolateral) (relación con núcleos SRAA), por lo que la función de estas neuronas es la de bloquear o impedir el sueño REM, por lo que reciben el nombre “**neuronas REM-off**”. Estas neuronas REM-off reciben a su vez conexiones inhibitorias GABAérgicas de las neuronas REM-on del SLD, por lo que se inhiben mutuamente (sistema biestable o *flip-flop*) permitiendo el paso estable y rápido entre ambas fases.

Las neuronas orexinérgicas del HL junto a las neuronas promotoras de la vigilia noradrenérgicas (LC) y serotoninérgicas (RD), activas durante el día, excitan las neuronas REM-off, imposibilitando así el paso directo de la vigilia a la fase REM.

Al comenzar el sueño, estas neuronas REM-off son inhibidas por la acción de las neuronas del VLPO extendido, posibilitando el biestable REM-off - REM-on y la oscilación entre las dos posiciones.

La activación de las neuronas REM-on activa a su vez mecanismos nerviosos que generan las características del sueño REM: conexiones inhibitorias hacia la médula espinal (parálisis de la musculatura esquelética) y conexiones excitatorias hacia la corteza cerebral (EEG desincronizado).

7. FISIOLOGÍA Y FUNCIÓN DE LOS SUEÑOS

Los sueños, a diferencia del dormir, no son conductas sino experiencias subjetivas, y como tales, objeto de estudio de naturaleza diferente, considerándolos una vía de estudio de la neurofisiología de la consciencia.

No hay una definición generalmente aceptada de los sueños, pero sus características como experiencias mentales son:

- Se estructuran como narraciones cuyas acciones se constituyen por imágenes complejas sucesivas y organizadas, calificadas como alucinaciones por ser producto interno del cerebro con desconexión sensorial y motora
- Las imágenes son visuales e incluyen colores, movimientos y formas, acompañadas de sensación auditiva y táctil, y rara vez incluyen sensación olfatoria o gustativa

- Pueden ir acompañados de emociones que pueden ser muy intensas
- Pueden aparecer otras personas, animales, lugares o fragmentos de sucesos pasados de la persona que sueña
- Dentro del funcionamiento de la memoria, lo soñado no suele ser recordado salvo que el sujeto haga un esfuerzo consciente para ello
- Dentro del funcionamiento cognitivo hay falta de control sobre el transcurso de los contenidos y ausencia de reflexividad o conciencia del sueño, a excepción de los **sueños lúcidos**

El fenómeno del sueño suele ser referido cuando el sujeto es despertado en fase REM, mientras que en la fase NREM no suele recordar haber soñado pues la actividad cognitiva propia de esta fase se forma por pensamientos simples, sensaciones corporales y dificultad para describir impresiones.

No es correcto asociar el soñar a la fase REM exclusivamente pues podemos no soñar en fase REM y soñar en fase NREM. Por ello se sugiere el utilizar técnicas de medida de la actividad cerebral con una mayor resolución espacial y temporal para el estudio del sueño.

7.1 Los sueños se generan por la actividad REM-on en el tronco del encéfalo, el tálamo, la corteza cerebral y el sistema límbico, mientras otras regiones cerebrales se desactivan y se inhibe la musculatura voluntaria.

La actividad de las neuronas REM-on correlaciona con la onda **PGO**, propia del sueño REM, formada por las señales eléctricas sincronizadas del **punte**, **núcleo geniculado lateral** y la **corteza occipital**, pudiendo ser la responsable de las alucinaciones visuales (núcleo geniculado lateral del tálamo y corteza occipital), aunque resultados de técnicas de neuroimagen sugieren que son las regiones visuales de asociación situadas en la corteza occipito-temporal ventromedial las responsables de las imágenes visuales de los sueños.

Además de los movimientos rápidos de los ojos y las ondas PGO, y relacionado con la recuperación de recuerdos y el procesamiento emocional se activan el **hipocampo**, la **amígdala** y la **corteza prefrontal medial** (regiones límbicas y corticales), y se observa un decremento de regiones relacionadas con la atención ejecutiva, la memoria de trabajo y la reflexividad que explicarían la ausencia de la conciencia de que se está soñando y la capacidad de razonar. Estas áreas son la **región dorsolateral de la corteza prefrontal**, la **corteza parietal inferior** y el **giro cingulado posterior**.

Michel Jouvet demostró desde sus primeros trabajos que las lesiones de la región donde se encuentran las neuronas REM-on anulan la atonía muscular durante el sueño REM dando lugar a la “conducta onírica” (movimientos). En humanos, el **TCSR** (trastorno conductual del sueño REM) se relaciona con alteraciones en el tronco del encéfalo, provocando la persona durmiente practique sus sueños, pudiendo dañarse o herir a otras personas. Recordemos que las neuronas REM-on del tronco del encéfalo producen la atonía muscular mediante conexiones que activan a interneuronas inhibitoras de las motoneuronas del asta ventral de la médula espinal.

7.2 ¿Qué impulsa los sueños?

7.2.1. La teoría psicodinámica de Freud

La obra “*Die Traumdeutung*” escrita en 1900 señala la invención del psicoanálisis y propone una explicación para los sueños: todos los sueños sin excepción representan la realización de deseos. Estos sueños, con frecuencia, son incompatibles con las convicciones morales o sociales del sujeto por lo que su satisfacción está reprimida por el “**censor**”, generando un estado de ansiedad. Los sueños, gracias al estado de consciencia alterado, pueden desfigurar o transformar esos deseos evitando así el veto del censor, y aliviar la tensión facilitando el descanso. El contenido manifiesto del sueño constituye, según Freud, una vía para el psicoanalista para acceder a las ideas latentes y también a los conflictos que causan la neurosis de sus pacientes.

- Los sueños son los guardianes del dormir
- Los sueños son la vía regia al inconsciente

7.2.2. La teoría de activación-síntesis de Hobson y McCarley y sus desarrollos

Esta teoría basada en la neurofisiología de los sueños es una explicación alternativa a la de Freud y afirma que los sueños se generan por la actividad automática y periódica de los circuitos de la región pontina del tronco del encéfalo (neuronas REM-on), activando a su vez otras regiones relacionadas con la visión y la percepción del espacio, para alcanzar el prosencéfalo y la corteza, activando también regiones relacionadas con las emociones. Así, el tronco del encéfalo es la parte de **activación**, mientras que el prosencefalo y la corteza cerebral forman la parte de **síntesis** (prosencefalo analiza información sensorial, motora y emocional aleatoria y sin relación con el mundo exterior, córtex le da coherencia y sentido).

En una reelaboración de esta teoría, Hobson defiende que los sueños son el resultado de que la vigilia y el sueño REM compartan sistemas neurales, siendo epifenómenos del funcionamiento cerebral: fenómenos que suceden mientras determinados sistemas neurales están activos, pero sin ningún efecto sobre dicho funcionamiento. Además, para Hobson los sueños comparten con las psicosis la representación mental incoherente con la realidad sin que el sujeto sea consciente de ello.

Mark Solms, un crítico influyente de esta teoría, no comparte la idea de la activación situada en el tronco del encéfalo, pues según él los sueños se originan alrededor de los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical (motivación, satisfacción y recompensa). Se basa en que, tras dañar el tronco del encéfalo, siguen dándose los sueños, mientras que daños en las estructuras prosencefálicas abolen el soñar. Por ello recomienda distinguir entre las neuronas REM-on (tronco del encéfalo) de las neuronas *dream-on* (prosencefalo). Reivindica la idea de Freud de que los sueños están impulsados por deseos insatisfechos.

Ambas teorías comparten el concebir los sueños como experiencias mentales en las que la experiencia normal de la vigilia aparece deformada, bien para esquivar al censor o por la actividad aleatoria e incoherente del tronco del encéfalo.

7.2.3. Los modelos neurocognitivos de los sueños

Domhoff, tras analizar los contenidos de los sueños y observar que se parecen a las preocupaciones de la vida diaria, propone en su modelo neurocognitivo que el contenido del sueño es la continuación de los asuntos que ocupan la vigilia (mismos personajes, interacciones sociales, infortunios, temas y emociones).

Para él, los sueños son el resultado de la actividad de una red neural que se desarrolla durante la infancia y relacionada con otras capacidades cognitivas (habilidades visoespaciales, lingüísticas y mnemónicas), y contempla los sueños como algo psicológicamente significativo (coherentes, relacionados con otras variables psicológicas y continuidad con el día a día) pero sin ningún propósito o función.

Nir y Tononi proponen un flujo de procesamiento de arriba-abajo, donde los sueños parten de deseos, pensamientos abstractos y recuerdos procesados en regiones superiores del prosencéfalo y fluyen posteriormente a regiones inferiores relacionadas con la percepción, transformándolo en una forma de imaginación (alucinaciones).

8. TRASTORNOS DEL SUEÑO

Se han listado y descrito más de 80 trastornos agrupados en diferentes categorías.

8.1 El insomnio

Dificultad para conciliar o mantener el sueño, o despertar demasiado pronto sin haber dormido lo suficiente. Su incidencia aumenta con la edad siendo más frecuente en mujeres. La consecuencia más importante es la somnolencia diurna. Hay dos tipos:

- insomnio secundario: manifestación secundaria de alguna enfermedad o generado por el uso de drogas o fármacos
- insomnio primario: el más frecuente es el insomnio agudo, causado por algún acontecimiento estresante y significativo que se suele resolver cuando la situación estresante desaparece o el sujeto se adapta.

El insomnio psicofisiológico se caracteriza por la ansiedad que se genera al no poder dormir, retroalimentando el insomnio, o por hiperactividad mental e incapacidad para detenerla. El tratamiento puede ser farmacológico: benzodiazepinas (tolerancia y dependencia física, alteran la estructura del sueño al suprimir el sueño profundo, pero decrecientan los **microdespertares**), la melatonina (como hipnótico, sin síndrome de abstinencia), o antagonistas o bloqueadores de los receptores de orexinas; o psicológico: control de estímulos, terapia de restricción de sueño, entrenamiento en relajación, enseñanza de higiene del sueño o terapia cognitivo conductual.

8.2 Las apneas del sueño

Segundo trastorno del sueño con mayor prevalencia, caracterizado por fallos en la ventilación pulmonar durante el sueño, **hipoxemia** y fragmentación del sueño:

- Apneas centrales: el sujeto deja de respirar en momentos intermitentes sin hacer esfuerzos por recuperar la respiración. Ocurren durante las fases NREM y seguramente sean causadas por alguna disfunción del SNC.
- Apneas obstructivas: el aire no llega por obstrucción de las vías aéreas altas. Pueden ocurrir en cualquier fase, siendo más frecuentes en las fases N1, N2 y REM,

acompañado de ronquidos intensos y hay esfuerzo por volver a respirar. Más frecuente en varones y relacionada con el IMC. El tratamiento consiste en eliminar la causa de la obstrucción.

Nuevos estudios indican que la somnolencia no es causada por la fragmentación, sino por la hipoxemia derivada de la respiración deficiente u otra causa.

8.3 La narcolepsia con cataplexia

Es una hipersomnia con excesiva somnolencia diurna con siestas frecuentes, a veces inoportunas, interrupciones del sueño nocturno por muchas transiciones entre la fase REM y la vigilia, entrada a la fase REM directamente al inicio del sueño y cataplexia: pérdida de tono muscular brusca provocada por emociones fuertes (risa o ira) provocando el desplome del sujeto consciente. Se duración breve y recuperación rápida.

Otros síntomas son: alucinaciones hipnagógicas y/o hipnopómpicas (sensaciones visuales, auditivas o táctiles muy vívidas sin relación con el mundo exterior) y parálisis del sueño (imposibilidad de moverse o hablar), estando en ambas situaciones el sujeto despierto y no soñando. Estos síntomas se consideran fenómenos disociados del sueño REM en la vigilia.

La narcolepsia con cataplexia se debe a un deterioro del sistema orexinérgico con una pérdida de alrededor del 90% de las neuronas orexinérgicas del HL y regiones adyacentes debido a un proceso autoinmune.

La administración de orexinas sería el tratamiento más evidente, pero no es posible pues este péptido no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que se estudia ahora la administración intranasal. El tratamiento va dirigido a los síntomas principales: somnolencia (estimulantes) y las irrupciones de sueño REM (antidepresivos tricíclicos)

8.4 Los trastornos del sueño por alteraciones del ritmo circadiano

Alteración cronobiológica que da lugar a un desajuste persistente o recurrente entre el patrón circadiano de sueño-vigilia y el patrón dictado por la sociedad y el desarrollo de actividades:

- Sdo de la fase de sueño retrasada: imposibilidad de dormir hasta una hora muy avanzada y gran dificultad para madrugar. La administración de melatonina en las últimas horas de la tarde puede ser un tratamiento efectivo
- Sdo de la fase de sueño adelantada: dificultad para mantener la vigilia a partir de cierta hora temprana de la tarde, y madrugar excesivamente. Más frecuente en personas mayores, y no tiene que constituir un trastorno si no irrumpe en la calidad de vida y las actividades del sujeto. Para tratarlo se ha empleado iluminación intensa durante las últimas horas de la tarde.
- *Jet-lag* o alteración del sueño por viajes en avión con cambios en el huso horario. Desincronización entre el ritmo circadiano de sueño-vigilia y el horario del lugar de destino. Remite espontáneamente en unos días, y es más molesto en viajes hacia el este (se tiene que adelantar el reloj, melatonina antes de dormir), que en viajes hacia el oeste (se tiene que atrasar el reloj, permanecer en vigilia unas horas más que de costumbre con buena iluminación y actividades que requieran la atención).

- Cambios en el turno de trabajo: se recomienda planificar los cambios con pocas horas de diferencia entre turnos y en el sentido de tener que retrasar el reloj circadiano. Los turnos nocturnos dificultan la adaptación del ritmo de sueño y vigilia a un ciclo impuesto al contrario de lo dispuesto por la naturaleza (luz diurna como *Zeitgeber* más importante).

8.5 Las parasomnias de la fase NREM: sonambulismo y terrores nocturnos, y de la fase REM: TCSR y pesadillas nocturnas

Las parasomnias consisten en experiencias o comportamientos no deseados que ocurren durante el sueño. Las parasomnias de la fase NREM son más frecuentes en la infancia y tienden a desaparecer. Aparecen en la fase NREM (primer tercio del período de sueño) de sueño profundo N3, por lo que resulta difícil despertar y consolar a la persona, que además se muestra desorientada al despertar y no recuerda nada.:

- sonambulismo: caminar u otros comportamientos mientras se duerme
- terrores nocturnos: episodios de llanto incontrolable

El tratamiento consiste en evitar obstáculos, ventanas abiertas u otros objetos peligrosos en la habitación, y en casos muy recurrentes, dosis bajas de benzodiacepinas.

Las parasomnias de la fase REM ocurren en el tercio final del período nocturno:

- TCSR: trastorno conductual del sueño REM: ausencia de la atonía muscular normal durante la fase REM y aparición de conductas a veces agresivas y violentas que terminan cuando el sujeto se despierta, siendo entonces capaz de referir que estaba teniendo un sueño del que formaba parte la conducta manifestada. Aparece principalmente en varones mayores de 50 años con una prevalencia del 0.5%. Se administra clonazepam (benzodiacepina) o despiramina (antidepresivo tricíclico)
- Pesadillas nocturnas: sueños angustiosos cuyos contenidos van intensificándose progresivamente hasta despertar a la persona que es capaz de recordar la pesadilla de forma vívida. Más frecuentes en las mujeres y las padecen entre el 10% y el 50% de los niños. Un tratamiento eficaz es la técnica psicológica de terapia de ensayo en la imaginación.

Capítulo 3: CONDUCTAS REPRODUCTORAS

1. DIMORFISMO SEXUAL

1.1 Qué es el dimorfismo sexual

El dimorfismo sexual son las diferencias, generalmente cuantitativas, en su morfología, fisiología y conducta observables entre machos y hembras. Darwin señaló que se deben estas diferencias a la *selección sexual*, pudiendo ser intrasexual (los machos o las hembras compiten entre sí) o intersexual (las hembras seleccionan a los mejores machos), de manera que esta presión produce la divergencia entre machos y hembras.

Actualmente, la selección sexual es considerada una sub-categoría de la selección natural.

1.2 Observación y medida de las conductas reproductoras en el laboratorio

El estudio de las conductas reproductoras requiere que estas sean observables y medibles y se realiza generalmente mediante modelos experimentales con roedores (ratas) y primates.

1.2.1. Conducta sexual

La conducta sexual tiene como objeto la transmisión del ADN y se compone de un patrón ordenado de movimientos propio de cada especie. Es una conducta motivada que requiere la integración de los estímulos externos con los estados neuroendocrinos internos específicos estructurados en un impulso por aparearse seguido de un refuerzo positivo (placer). Estas conductas pueden ser apetitivas o consumatorias. Las conductas apetitivas o preparatorias muestran la motivación y se manifiestan por la aproximación física o los incentivos relacionados, y son flexibles para poder ser moldeadas y dar opción a diversas estrategias. Las conductas consumatorias son estereotipadas y propias de cada especie: Los patrones de apareamiento de los machos de diferentes especies son variados por lo que se ha desarrollado una taxonomía de cuatro criterios dicótomos para poder clasificarlos:

- *Traba*: cierre mecánico que fija el pene en la vagina
- Movimientos intravaginales del pene (empujones)
- *Penetraciones múltiples*: algunas especies nunca eyaculan en la primera penetración
- *Eyaculaciones múltiples*: algunas especies eyaculan varias veces durante un episodio copulatorio

Esto lleva a ciertas consideraciones:

- Hay especies pertenecientes a órdenes muy separadas con el mismo patrón para la cópula
- El modelo animal más útil para estudiar la conducta sexual del humano sería el macaco Rhesus, pero se realiza con ratas y ratones por el coste económico
- En cualquier diseño experimental es preciso determinar las conductas que se van a medir y establecer su frecuencia y duración

En los mamíferos, las hembras son receptivas de forma cíclica (ratas cada 4-5 días, *estro*), y sólo unas pocas (primates y humanos) tienen ciclos largos, siendo más receptivas alrededor de la ovulación. En ellas, las conductas apetitivas pueden ser pasivas (capacidad

de atracción o valor sexual, feromonas), o activas o proceptivas (iniciativas de la hembra para atraer al macho). En el momento de la monta de la rata, aparece la conducta receptiva, consistente en una lordosis al ser estimulada la hembra en los flancos.

Los machos no estacionales, a diferencia de la receptividad cíclica, siempre están dispuestos a copular, manifestando las siguientes conductas: persecución, monta, inserción del pene en la vagina y eyaculación.

Todas estas conductas son medibles en su frecuencia y duración.

La naturaleza del refuerzo sexual: Las conductas sexuales se pueden usar para reforzar respuestas operantes o instrumentales o de condicionamiento clásico. Los estímulos que refuerzan la conducta sexual varían en función del sexo, de la especie y de la organización social, siendo el factor motivacional más importante el estado hormonal, y la cópula con eyaculación el mayor refuerzo para ambos sexos.

Diseños para medir la atracción y la motivación sexual:

- *Conducta operante:* para medir la atracción (presionar palanca para acceder al sexo opuesto)
- *Adquisición de conducta en un pasillo recto:* se mide la motivación en función de la velocidad
- *Superación de barreras electrificadas:* se mide la motivación en función del dolor que está dispuesto a soportar el animal
- *Laberintos en T y en Y:* mide la selección de pareja o las preferencias sexuales
- *Motivación de incentivo:* no se permite la cópula
- *Condicionamiento de lugar:* para estudiar el valor del refuerzo sexual

Estas son las VD, mientras que la VI es la manipulación del cerebro o el estado endocrino.

1.2.2. Conducta parental

La conducta parental tiene la función de asegurar la supervivencia y el desarrollo de la cría para la continuidad del ADN. Son conductas motivadas que se desarrollan en la hembra desde la preñez hasta después del parto y el destete formando un **etograma** de conductas. En las ratas, hacia el final de la preñez, la hembra construye un nido cuya calidad se mide en función de la forma y la profundidad.

Inmediatamente después del parto ocurre la placentofagia y posteriormente la hembra limpia a las crías y estimula la región ano-genital durante varios días.

La conducta maternal también es dimorfa: los machos no presentan conducta parental (infanticidio) y tampoco las hembras vírgenes. Sin embargo, pueden ser provocadas mediante la inducción (exposición a crías recién nacidas durante un tiempo prolongado).

Los mecanismos cerebrales y endocrinos que gobiernan las conductas reproductoras se comprenden mejor estudiando el desarrollo del dimorfismo del SN y la conducta.

2. DIFERENCIACIÓN Y DESARROLLO SEXUAL DIMORFO DEL SISTEMA REPRODUCTOS

La determinación del sexo es genética (XX o XY), siendo la presencia del cromosoma Y esencial para dirigir esa diferenciación de las gónadas indiferenciadas y bipotenciales en testículos y la posterior masculinización del resto de tejidos gracias a la acción de los andrógenos.

Por su parte, el cromosoma X lleva el gen para los receptores de andrógenos que dirigen la diferenciación hacia macho. La hembra, por su dotación genética XX, requiere de mecanismos regulatorios para inhibir por completo o parte del segundo cromosoma X. Esta inhibición ocurre al azar y se denomina como **mosaicismo**.

2.1 La diferenciación del testículo y el ovario

El gen *SRY*, determinante del testículo, propio del cromosoma Y dispara el proceso de diferenciación de los testículos, lo que explica que los individuos XXY (sdo de Klinefelter) desarrollen testículos y los individuos XO (sdo de Turner), ovarios. La adherencia de una porción del cromosoma Y a ratones XX también genera un fenotipo masculino. El gen *SRY*, situado en el brazo corto del cromosoma Y, codifica una proteína de 204 aminoácidos.

Durante la embriogénesis el gen *SRY* inicia una cascada de efectos moleculares, en primer lugar, estimula la expresión del gen *SOX9*: diferenciación de las células de soporte de la gónada indiferenciada en células de Sertoli (si no ocurre, se convierten en células granulares propias del ovario). A los 10 días de edad embrionaria se observan las **crestas o pliegues genitales** que contienen las células precursoras de las células de Sertoli que irán a los túbulos seminíferos dando soporte estructural y metabólico a la espermatogénesis. Las células de Sertoli también estimulan:

- la diferenciación de las células de Leydig (productoras de andrógenos: testosterona)
- la formación de los túbulos seminíferos
- la formación de la red vascular específica del testículo

En el ratón, la actividad *SRY* regula al alza el gen *Sox9* y sólo durante una ventana de tiempo de pocas horas, denominado periodo crítico o de máxima susceptibilidad. Las células de Sertoli también inhiben la diferenciación hacia ovario.

En cuanto al ovario se pensó inicialmente que su diferenciación era pasiva (ausencia del gen *SRY*), pero actualmente se acepta que también tiene un proceso de diferenciación activo que depende de un grupo de genes.

Durante la formación del testículo o del ovario, mientras que unas cadenas de genes activadores se activan, otros genes represores impiden que se forme el ovario (XY) o el testículo (XX), de manera que se inhiben mutuamente. Esta función inhibidora se mantiene durante toda la vida, de manera que la identidad del testículo y del ovario se debe a una represión permanente de la expresión del otro.

Así, la ausencia del gen *Sry* (en ratones) inicia esa cascada de genes activadores y represores:

- Se activa el gen *Wnt4* y se reprime el gen *Dkk1* que codifica una proteína inhibidora del gen *Wnt4*
- El gen *Wnt4* activa la vía del gen de la *β -catenina*
- La *β -catenina* a su vez activa dos genes:
 - *Foxl2*, inhibidor del gen *Sox9*
 - *Fst* que facilita la diferenciación del ovario.

Ese efecto de la inhibición mutua es aplicable al cerebro y a la conducta sexual, de manera que la diferenciación sexual a partir de una bipotencialidad inicial consiste en la diferenciación de un sexo y la inhibición simultánea y permanente del otro sexo.

2.2 Diferenciación de los órganos sexuales internos

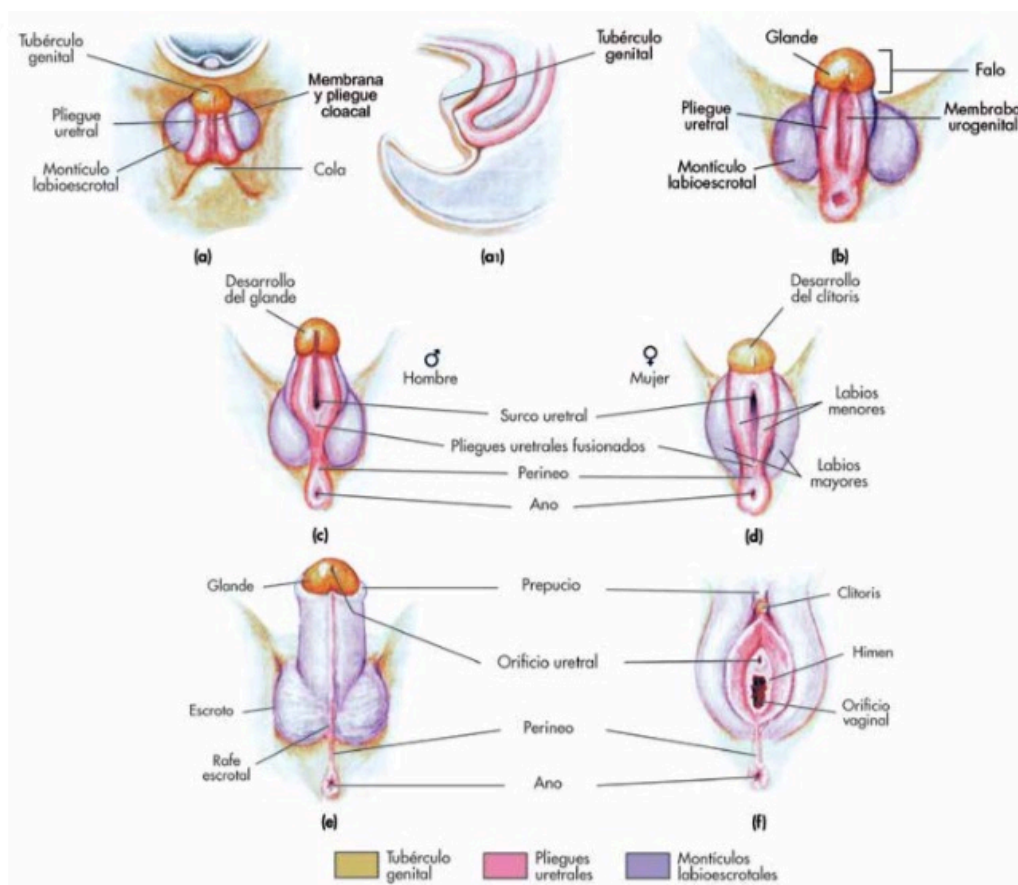
Los órganos sexuales internos se forman a continuación de las gónadas y derivan de dos sistemas de conductos embrionarios:

- **Conductos mesonéfricos de Wolf:** dan lugar al epidídimo, el conducto deferente, las vesículas seminales y el conducto eyaculador
- **Conductos paramesonéfricos de Müller:** dan lugar al útero, las trompas de Falopio y la región superior de la vagina.

En ausencia de la testosterona del testículo los conductos de Wolf sufren regresión, pero de nuevo la diferenciación de la hembra no es “espontánea”. Los conductos de Müller se desarrollan gracias a la expresión de una secuencia de genes *Hox*, mantenidos en parte por el gen *Wnt-7*. En el macho, el desarrollo de los órganos genitales internos depende de la testosterona secretada por las células de Leydig (8ª semana gestacional) junto a la hormona anti-Mülleriana (HAM) secretada por las células de Sertoli, que provoca la regresión de los conductos de Müller.

2.3 Diferenciación de los genitales externos

El tejido embrionario que dará lugar a los genitales externos, estrechamente relacionado con los conductos de Wolf y Müller, es bipotencial hasta la 9ª semana y termina de diferenciarse al final del primer trimestre de la gestación. En el tejido indiferenciado se observan tres estructuras: el tubérculo genital, un par de protuberancias (o montículos labioescrotales) y el pliegue cloacal; y hasta la división de la cloaca en seno urogenital y el ano se mantiene ese estadio indiferenciado.



La testosterona se transforma, gracias a la acción de la enzima 5α -reductasa, en dihidrotestosterona (DHT), responsable de la diferenciación de los genitales: el tubérculo genital se alarga para formar el pene, los pliegues urogenitales se cierran formando la uretra, y el seno urogenital formará la próstata y las glándulas bulbo uretrales. Hacia la semana 14 de gestación los genitales están claramente masculinizados, aunque el proceso se completa a las 25-35 semanas.

En la hembra es la ausencia de andrógenos y la presencia de estrógenos en la circulación de la madre la que promueve el desarrollo de los genitales externos: la parte distal de los conductos de Müller contactan con el seno urogenital para formar el tercio externo de la vagina, los pliegues urogenitales no se cierran, sino que forman los labios menores, las protuberancias labio-escrotales forman los labios mayores y el tubérculo genital da lugar al clítoris.

Todo este proceso que se inicia en los primeros días de vida embrionaria y termina hacia el final del primer trimestre se caracteriza por la bipotencialidad sexual, característica que se extiende a todos los tejidos del organismo.

3. DIMORFISMO SEXUAL EN EL CEREBRO

3.1 Mecanismos evolutivos, genéticos y epigenéticos del dimorfismo sexual y la conducta sexual

La reproducción también requiere de conductas reproductoras específicas de cada sexo, por lo que el cerebro, en los mamíferos, también presenta dimorfismo sexual controlado por dos mecanismos:

- Epigenético u hormonal

Un experimento sobre conducta sexual en el laboratorio de Young (Phoenix y cols., 1959) ha guiado la investigación al respecto: inyectaron testosterona (androgenizaron) a hembras de cobaya durante la gestación y estudiaron la conducta sexual de sus crías hembra cuando alcanzaron la edad adulta. Estas presentaban genitales externos masculinos, y aun administrándoles estradiol y progesterona (para simular el estro) no fueron capaces de desarrollar la conducta receptiva propia de las hembras, pero si mostraron la conducta de monta al inyectárseles testosterona. La conclusión es que, durante la gestación, la testosterona organiza o diferencia las áreas cerebrales relacionadas con la reproducción, mientras que en la madurez activa esas áreas. Esto indica que la presencia o ausencia de testosterona durante la gestación es esencial.

Sin embargo, esto no era explicación suficiente, pues el SN ya presenta algunos dimorfismos antes de la diferenciación gonadal (antes de alcanzar niveles de testosterona apropiados para la masculinización), por lo que se supuso una añadida acción directa de los genes.

- Genético

La expresión genética de todos los tejidos difiere en machos y hembras gracias a los genes X e Y, y un ejemplo de esto es la sustancia negra del mesencéfalo en la rata, donde el macho tiene un 20% más de neuronas que expresan tirosina hidroxilasa (TH) por la expresión del gen *Sry*.

- La pubertad también influye en la diferenciación sexual

3.2 Características del dimorfismo sexual en el cerebro

Las características de la ontogenia del cerebro en cuanto a su diferenciación sexual son:

1. Presenta dos patrones morfológicos opuestos: mayores valores morfológicos en el macho que en la hembra (patrón $m>h$), o lo contrario (patrón $h>m$); o el isomorfismo (patrón $m=h$). Que un cerebro sea masculino o femenino depende en qué regiones se sitúen esos patrones. Por ejemplo: el núcleo de la estría terminal (NEST) participa en la conducta copulatoria del macho, y en su región medial posterior (NESTmp) presenta un patrón $m>h$, mientras que la región lateral anterior (NESTla) el patrón es $h>m$.
2. Ese dimorfismo se observa en redes neurales complejas, por lo que se debe estudiar en el contexto de sistemas anatómico-funcionales con respecto a una conducta. Por ejemplo, el sistema olfativo de la mayoría de los mamíferos (no es el caso de primates y humanos) se divide en dos: Sistema olfativo principal (SOP) que capta moléculas de bajo peso molecular, y el sistema olfativo accesorio o vomeronasal (SV) que capta feromonas de alto peso molecular. La red neural del SV controla la conducta reproductora en la rata, y también presenta dimorfismo sexual (y la distribución de los patrones difiere entre especies).
3. La diferenciación sexual de las estructuras cerebrales se produce a lo largo del desarrollo del SN hasta la edad adulta.

3.3 Control hormonal del dimorfismo sexual en el cerebro

Para estudiar el efecto de las hormonas sobre el desarrollo sexual del cerebro, inspirándose en los experimentos del laboratorio de Young, se administra testosterona subcutáneamente a hembras recién nacidas (androgenización) y se castra a machos recién nacidos (gonadectomización). Cuando estos alcanzan la edad adulta se les sacrifica y compara con ratas controles. Así se observan los efectos **organizadores o diferenciadores** de la testosterona o sus metabolitos sobre el cerebro.

El control hormonal difiere en los patrones $m>h$ y $h>m$, pues la testosterona promueve el crecimiento en el primero y lo inhibe en el segundo. La castración del macho recién nacido da lugar a una disminución de los parámetros en los núcleos, de forma que no se diferencia de la hembra. La androgenización de la hembra hace que se incrementen las medidas morfológicas de manera que las estructuras cerebrales se masculinizan.

Sin embargo, la testosterona no produce esa masculinización de forma directa, pues ratas macho gonadectomizadas a las que se administra estradiol el mismo día presentan un patrón morfológico masculino. Por tanto, la hormona que masculiniza las estructuras cerebrales en la rata es el estradiol procedente de la aromatización (enzima aromatasa) de la testosterona (**hipótesis de la aromatización**). En la especie humana parece que es la testosterona la responsable directa de la masculinización, aunque no se descarta una acción de los andrógenos a través de los receptores de estrógenos.

Si los andrógenos son las hormonas sexuales masculinas, y los estrógenos las hormonas sexuales femeninas, y estas últimas responsables de la masculinización de las estructuras cerebrales en las ratas macho, ¿por qué no se masculinizan las hembras?

Gracias a la presencia de la α -feto-proteína (procedente de hepatocitos y otras células embrionarias), cuya gran afinidad para unirse con estradiol impide la acción de este estrógeno sobre el genoma, evitando la masculinización del cerebro femenino (Dra. Toran Allerand 1984, Dra. Julie Bakker 2006).

Como se ha descrito previamente, la testosterona (o estradiol) promueve el crecimiento o el decrecimiento según el patrón $m>h$ y $h>m$, es decir, produce efectos opuestos, debido a que las neuronas de los diferentes núcleos o regiones cerebrales difieren entre sí en su expresión genética.

3.4 Dimorfismo sexual en el cerebro humano

El peso del cerebro del varón adulto es mayor que el de la mujer, y el volumen intracraneal (VIC) del hombre supera en un 10% el de la mujer desde la niñez. Las técnicas de neuroimagen permiten medir la sustancia gris, la sustancia blanca y el LCR como compartimentos separados, siendo todos mayores en los hombres. Esto se explica por las diferencias en el tamaño y el peso, siguiendo un patrón $m>h$. Sin embargo, cuando estas mediciones se ponderan en relación al VIC, la sustancia gris sigue un patrón $h>m$, igual pasa en el grosor de la corteza cerebral.

También la conectividad cerebral es diferente como se ha comprobado con los estudios de neuroimagen funcional: los hombres tienen mayor conectividad intra-hemisférica, mientras que las mujeres predominan en la conectividad inter-hemisférica.

4. TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL DEL SISTEMA REPRODUCTOR Y SU REPERCUSIÓN EN EL CEREBRO Y LA CONDUCTA SEXUAL

La gran complejidad genética de la diferenciación sexual hace que cualquier fallo puede desencadenar un **Trastorno del Desarrollo Sexual (TDS)** (1/4.500 nacidos) que influyen en la diferenciación de la identidad de género y en la orientación sexual. Por ello es conveniente analizar el sistema reproductor, el cerebro y la conducta sexual y comprobar la armonía entre los 3 niveles funcionales: genético, hormonal y cerebral.

Generalmente la asignación de sexo y género se realiza en función de los genitales externos, pero cuando esa asignación es problemática por un TSD es importante acertar con el manejo del ajuste personal y social durante el desarrollo de una persona. Pueden además conllevar otras patologías médicas o pasar inadvertidos al nacer.

El proceso de diferenciación sigue el orden de la diferenciación de las gónadas, del sistema reproductor interno, externo y el cerebro, y finalmente de la conducta. Los TDS pueden deberse a anomalías cromosómicas o a mutaciones en genes concretos de regulación del proceso.

4.1 Clasificación de los TDS

Los TDS se pueden dividir en tres grandes grupos según su origen: anomalías cromosómicas, trastornos gonadales y/o hormonales.

4.2 Trastornos cromosómicos

4.2.1. Mujeres XO (*Síndrome de Turner, ST*)

Afecta a 1/2500 niñas recién nacidas siendo así la anormalidad de cromosomas sexuales más frecuente. Consiste en la ausencia (total o parcial) de uno de los cromosomas X, generalmente una monosomía 45, X, aunque también puede deberse a una duplicación o delección de algún brazo del cromosoma, brazo largo en anillo (rX) o incluso mosaicismo (45, X/46, XX), teniendo por consecuencia una haploinsuficiencia para algunos genes.

La monosomía X implica el fenotipo más severo: disgenesia ovárica (no desarrollados o disfuncionales), fenotipo de mujer, baja estatura y dismorfia. La disfuncionalidad de los ovarios conlleva una carencia en la producción de estrógenos por lo que no hay pubertad, menarquía o fertilidad. Al iniciarse la pubertad se suministra un tratamiento hormonal que se mantiene de por vida.

Pueden presentar además anomalías cardíacas y renales, problemas metabólicos (obesidad), enfermedades autoinmunes y menor desarrollo (sistema esquelético y GH)

Marzelli y cols (2011) compararon el cerebro de niñas ST con niñas controles y observaban el mismo volumen total de sustancias gris y blanca, pero con diferencias en la distribución: menos volumen de SG en circunvoluciones precentral y postcentral y en lóbulo parietal (dificultad para habilidades espaciales y memoria verbal) y mayor volumen en ínsula, lóbulo temporal izq y putamen dcho.

Además, presentan baja autoestima, timidez y ansiedad social, aunque no se sabe si esto se debe a la carencia de estrógenos, la percepción de la dismorfia corporal o ambos factores. La orientación sexual suele ser heterosexual.

4.2.2. Hombres XXY (*Síndrome de Klinefelter, SK*)

Variación cromosómica más frecuente en varones (1/660) con un cariotipo 47, XXY, hipogonadismo, testículos pequeños, criptorquidia (descenso incompleto de testículos), azoospermia e infertilidad. Otras variantes son 48, XXXY, 48, XYYY, 49, XXXXY y los mosaicismos (47, XXY/ 46, XY). Se diagnostica en un 25% de los casos en la edad adulta por problemas de fertilidad, y en los adultos los niveles de testosterona suelen ser bajos.

Presentan una estatura superior a la media y ginecomastia, además asociados mayor riesgo de diabetes, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo y enfermedades autoinmunes.

En el cerebro se observan cambios similares a las niñas ST y, además, al comparar grupos SK y ST se aprecia un efecto lineal dependiente del nº de cromosomas X: a más cromosomas X mayores los efectos en regiones parieto-occipital e ínsula.

La afectación cognitiva es apreciable en relación al lenguaje y las habilidades espaciales, y su cuadro psicológico cursa con mayor probabilidad de depresión, autismo, ansiedad, hipo/hiper actividad y esquizofrenia.

El tratamiento consiste en masculinización a través de andrógenos al alcanzar la pubertad, y la orientación sexual e identificación de género presenta un espectro amplio.

4.3 Trastornos relacionados con los receptores o el metabolismo de los andrógenos en hombres XY y mujeres XX

4.3.1. Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA)

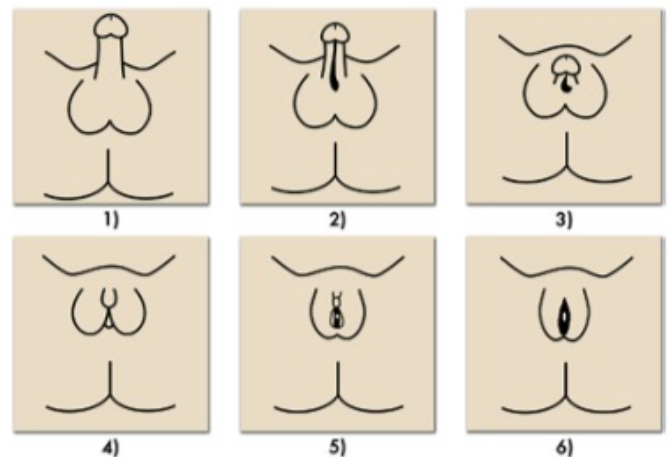
El SIA completo (SIAC) genera en un varón XY con testículos un fenotipo de mujer. Los testículos son funcionales y producen andrógenos, pero presenta una mutación en el gen receptor de andrógenos (RA) (Cromosoma X). En la forma incompleta implica fenotipo de varón con ginecomastia e infertilidad.

Se suele diagnosticar el SIAC porque aparecen dos abultamientos inguinales en los labios mayores de la niña o porque durante la adolescencia presentan amenorrea. El fenotipo de mujer se debe a:

- el RA no es eficaz y los andrógenos no ejercen sus efectos sobre el ADN
- los andrógenos circulantes son aromatizados a estradiol ocasionando el desarrollo de los caracteres secundarios femeninos.

No tienen ovarios ni trompas de Falopio, y en el SIAC no tienen útero, cervix ni vagina proximal debido a la acción de la **hormona antimulleriana** (células de Sertoli del testículo). El desarrollo psicosexual es femenino, la identidad de género es de mujer y la orientación heterosexual. En casos de SIA incompletos los individuos se sienten varones por lo que el tratamiento con castración en la niñez es un grave problema.

Presentan una feminización del lóbulo parietal por lo que se concluye que se debe a la funcionalidad del RA antes o inmediatamente después del nacimiento.



4.3.2. Síndrome de hiperplasia adrenal congénita (HAC)

La HAC es un trastorno autosómico recesivo (1/5000-15000) que generalmente consiste en una mutación del gen CYP212A que codifica la enzima 21-OH, cuya deficiencia

impide la formación de cortisol y conlleva una superproducción de andrógenos desde la vida fetal. Esto conlleva que las niñas muestren una masculinización en los genitales (desde hipertrofia simple del clítoris hasta fusión parcial de labios mayores similar a un escroto). Se les cría como niñas.

El cerebro tiene un volumen normotípico, con una disminución del volumen de la amígdala y zonas de hiperintensidad de la sustancia blanca (pérdida de mielina o de consistencia de los axones en esas regiones).

Prefieren los juegos típicos de niños y jugar con niños, pero suelen sentirse cómodas con su identidad de género como mujer con orientación generalmente bisexual. La orientación sexual depende del grado de exposición a los andrógenos en vida fetal.

4.4 Disruptores endocrinos

Ciertos compuestos químicos, naturales e industriales, mimetizan o antagonizan los efectos hormonales (de andrógenos o estrógenos) pudiendo interferir en el proceso normal de diferenciación sexual. A estos compuestos se les denomina **Disruptores Endocrinos (DE)**, y se clasifican en dos grupos:

- Los **xenoestrógenos**, compuestos no esteroideos utilizados en la industria y la agricultura
- Los **fitoestrógenos**, sustancias no esteroideas naturales presentes en plantas y hongos.

Los DE se inhalan o ingieren.

Dos hechos pusieron el interés de la investigación en los DE:

- El tratamiento de las mujeres con dietilestilbestrol para prevenir aborto espontáneo (1940-1970) que presenta potentes efectos estrogénicos. Afectaba el desarrollo del sistema reproductor y se asociaba a cáncer de testículo y de vagina en edad adulta.
- Más adelante también se observó un incremento de los trastornos del sistema reproductor en el varón (criptorquidia, hipospadias y baja producción de esperma). La criptorquidia se debe a una mutación que afecta la síntesis de testosterona o de la *Insl3* (ambas producidas por las células de Leydig, y la segunda asociada al desarrollo del *gubernaculum testis*). Sustancias como los polibromofenilos (plásticos y pesticidas) tienen efectos antiandrogénicos y pueden impedir la acción de la testosterona en el descenso del testículo. También el tratamiento con dietilestilbestrol puede suprimir la producción de testosterona e *Insl3*.

4.5 Qué nos enseñan los trastornos del desarrollo sexual

La existencia de una relación entre genotipo y fenotipo a todos los niveles: morfológico, fisiológico y conductual, así como la influencia de las variaciones en nº de cromosomas, receptores hormonales o enzimas en los cambios morfológicos, fisiológicos y conductuales relacionados con la reproducción y la conducta sexual.

Que la ausencia del gen *SRY* y de testosterona en las hembras XO produce un fenotipo de hembra y conducta heterosexual femenina, mientras que la adición de un cromosoma X al varón genera un deterioro de la androgenización con efectos sobre el sistema reproductor (infertilidad) y el sentimiento de género u orientación sexual.

La importancia de la testosterona se observa también en el SIA (ineficacia de receptores RA genera fenotipo de mujer) y en el HAC (masculinización de fenotipo en niñas).

5. PUBERTAD Y DESARROLLO SEXUAL

La pubertad y la adolescencia muestran un inicio y desarrollo dimorfos:

La pubertad es el periodo de transición entre niñez y edad adulta, durante el cual se producen cambios hormonales, conductuales y físicos predecibles en los caracteres sexuales primarios y secundarios para alcanzar la madurez sexual y reproductora. Requiere de la completa maduración del **eje hipotálamo-hipófisis-gónadas** y el circuito *feed-back* que regula los tres niveles. El comienzo de este periodo depende de factores genéticos, nutricionales y climáticos, además de la situación socioeconómica en nuestra especie.

La adolescencia es un periodo de maduración cognitivo-afectiva destinada a la integración social del adulto, que requiere del desarrollo o maduración de circuitos neocorticales y límbicos.

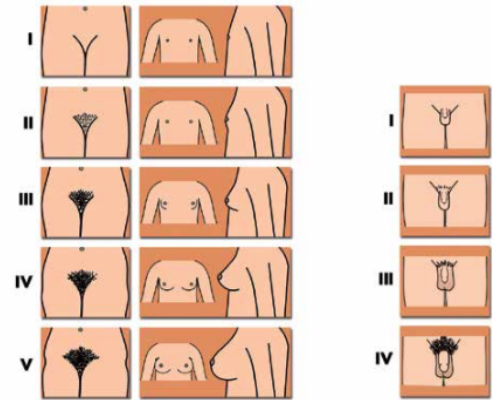
No deben verse como dos procesos separados, pues se influyen mutuamente.

5.1 Caracterización e inicio de la pubertad

El proceso de la pubertad está tipificado en etapas del desarrollo por Tanner, siendo el inicio variable y dependiente de factores geográficos y socioeconómicos. En la población europea:

- las niñas inician la pubertad entre los 9-11 años, ocupa un espacio temporal de 3-4 años y finaliza poco después de cumplir los 15 años.
- En los niños comienza entre los 12 y 14 años

Presenta por tanto dimorfismo sexual.



5.2 Control genético y endocrino del desarrollo en la pubertad

El inicio de la pubertad es poligenético y requiere de los siguientes dos neuropéptidos:

- **Kisspeptina** (*KISS1*, brazo largo del cromosoma 1)
- **Neurokinina B** (*NKB*, *TAC3*, cromosoma 12)

Mutaciones que afecten la funcionalidad de estos genes (o sus receptores) generan trastornos en la maduración sexual y la fertilidad. Los núcleos **arcuato** y **anteroventral periventricular del hipotálamo** co-expresan kisspeptina y NKB. La NKB estimula la producción de pulsos de *KISS-1* que a su vez estimula la producción de **GnRH** (gonadotropina). Esta induce la liberación de **LH** (hormona luteinizante o luteotropina) y de **FSH** (estimulante del folículo o foliculotropina) en la adenohipófisis, estimulando así la producción de hormonas gonadales (inicio del funcionamiento del eje HHG)

A su vez el núcleo arcuato expresa RA y RE (esteroides gonadales) que frenan la producción de *KISS-1* (**feedback negativo**).

La GnRH se secreta en pulsos nocturnos y promueve la secreción de LH y FSH que estimulan testículos y ovarios para producir **testosterona** o **estradiol**, induciendo el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y los cambios corporales asociados a la pubertad: **GH** (hormona del crecimiento) y **IGF-1** (factor de crecimiento insulínico tipo 1). El estrógeno además controla en ambos sexos la fusión de la epífisis de los huesos (crecimiento):

- En chicas el incremento de GH aparece en Tanner II, alcanza su techo en Tanner II-IV y la máxima producción de IGF-1 ocurre a los 14.5 años.
- En chicos el incremento en la producción de GH se da en Tanner IV, y la máxima producción de IGF-1 hacia los 15.5 años.

5.3 Cambios cerebrales durante la adolescencia

El córtex cerebral, responsable de las funciones conductuales complejas y que supone el 80% de toda la SG del cerebro, sufre diferentes trayectorias de desarrollo entre los 5 y los 30 años dependiendo de la región:

- **Trayectoria cúbica:** incremento, decremento y estabilización. Mayor parte de la isocorteza frontal, temporal, parietal y occipital
- **Cuadrática:** incremento seguido de decremento. Ínsula y corteza del cíngulo (estructuras límbicas)
- **Lineal:** decremento. Corteza piriforme y medial temporal

La presencia de RA y RE, así como enzimas aromatasa y reductasa, hacen que el cerebro no sea ajeno a los cambios pubertales. Por ejemplo, el adelgazamiento de la corteza depende de la eficacia del RA. El dimorfismo también está presente en las trayectorias de desarrollo de la corteza, siguiendo un patrón h>m.

A partir de modelos animales podemos suponer una segunda ola de sinaptogénesis y arborización dendrítica seguida de una fase de poda neural durante la pubertad para constituir la circuitería cerebral adulta.

6. CONTROL NEUROHORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA HEMBRA

A excepción de primates y humanos, en los mamíferos es la hembra la que determina cuándo hay cópula, restringiendo la receptividad al celo (estro).

Las hormonas (prenatales y postnatales) intervienen en la expresión de la conducta sexual tanto de manera directa (actuando sobre los circuitos neurales) como de manera indirecta (actuando sobre sistemas sensoriales y motores relacionados con la activación, la motivación, la emoción y el aprendizaje).

6.1 La hembra muestra el reflejo de lordosis poco después de nacer

En ratas, ambos, macho y hembra, presentan el reflejo de lordosis (respuesta receptiva) y el movimiento de las orejas (proceptiva), y a los 6 días de edad, inyectando BE (benzoato de estradiol), se intensifican esos movimientos. A los 15 días de edad, administrando dosis fisiológicas de estradiol y progesterona, sólo la hembra muestra dichos movimientos. Por tanto, en el macho desaparecen con la desfeminización de las estructuras relacionadas con la conducta femenina. El reflejo de lordosis queda inhibido de forma permanente en el macho y en la hembra, aunque ésta periódicamente lo desinhibe durante el estro.

6.2 Control hormonal de la conducta sexual de la hembra

6.2.1. Activación hormonal de la conducta sexual de la hembra

Estudios en roedores

La regularidad de los ciclos estrales en la hembra se debe a la secuencia en la producción de hormonas gonadales. El incremento de estradiol en los días de diestro lleva a un incremento brusco de progesterona y un disparo de LH en el día de proestro. La LH es necesaria para la ovulación y la secuencia estradiol-incremento de progesterona induce la

receptividad. Este ciclo dura 5 días. Por tanto, la conducta reproductora de la hembra depende de los niveles de estradiol y de progesterona, siendo la función de ésta última en el hipotálamo ventromedial crítica en el proceso neuroendocrino. Ambas hormonas actúan directamente sobre células del hipotálamo.

El estradiol y la progesterona *activan* la conducta sexual desinhibiendo la lordosis. La importancia del estradiol en la conducta sexual se ha comprobado también en especies de órdenes muy diferentes.

Estudios en primates

La conducta sexual en primates y humanos no requiere una sincronización con la fertilidad, pues la motivación sexual es independiente del estado hormonal y la conducta sexual, permitiendo la participación de **variables sociales**. Aun así, se observa la activación hormonal.

Los macacos son animales estacionales que suprimen el funcionamiento del eje HHG durante primavera y verano. En épocas de ciclicidad, alrededor de la ovulación, la hembra presenta cambios en su región genital (tumefacción y secreción vaginales) y expresa conductas proceptivas y receptivas, siendo mayores en las hembras de mayor rango social. Los niveles de estradiol son más altos antes de la ovulación, coincidiendo con el aumento de la motivación de la hembra, por lo que el estradiol es crítico para la conducta sexual. La ovariectomía da lugar a una disminución, pero no desaparición como en las ratas, de las conductas de aproximación, sollicitación y contacto social. También influye la experiencia y la buena ejecución sexual y la jerarquía social.

La administración de estradiol a todas las hembras de un grupo de macacos produce un incremento de la motivación sexual en las hembras de alto rango que coincide con la dosis administrada, mientras que no ejerce ningún efecto en las hembras subordinadas.

Estudios en la especie humana

Las hormonas gonadales (estradiol, progesterona y testosterona) modulan la motivación sexual en la mujer, de manera que su disminución o cese de producción (menopausia, ovariectomía bilateral) cursa con una disminución importante del deseo sexual.

Para estudiar el alcance de esa función moduladora de las hormonas es importante saber qué conductas se miden y cuándo hay que tomar muestras de las hormonas durante el ciclo menstrual.

En las primeras investigaciones se definía la motivación sexual en función de la frecuencia de relaciones sexuales, sin embargo, las relaciones sexuales están influenciadas por otras variables: a) motivación sexual del varón, b) convenciones culturales y tabúes, c) sortear la concepción, d) organización de la sociedad, y e) utilización de medios anticonceptivos (orales o mecánicos).

Si se mide la motivación por deseo sexual si se aprecia una asociación a las fluctuaciones hormonales durante el ciclo, observando un pico de deseo a mitad del ciclo menstrual. En cuanto a la conducta, a mitad de ciclo decrece la actividad sexual en mujeres que no usan anticonceptivos, mientras que aumenta en las que si los emplean.

Otro aspecto técnico es cómo y cuándo medir las hormonas: lo conveniente es medirlas diariamente durante todo el ciclo. Así se comprobó que un incremento del estradiol a mitad del ciclo coincide con el mayor deseo sexual. Recientemente se comprobó que el interés sexual de la mujer correlaciona positivamente con los niveles de estradiol, y negativamente con la progesterona, no encontrando correlación con la testosterona (Roney y Simons, 2013).

6.2.2. Función organizadora de las hormonas durante la gestación y la época perinatal

Estudios con roedores

La diferenciación sexual del cerebro de la hembra se produce durante la gestación, y una interferencia de la testosterona provoca una masculinización del cerebro y de la conducta. Gladue y Clemens (1982) en su experimento inyectaron a madres gestantes **FU** (flutamida, un bloqueador de RA) o el vehículo para disolver el antiandrógeno (**aceite**) durante los últimos días de gestación, y el día del nacimiento **PT** (propionato de testosterona) o **aceite**. Posteriormente se ovariectomizó a las hembras adultas y se les administró estradiol y progesterona:

- las hembras tratadas con FU prenatal y aceite postnatal (evitar los andrógenos perinatalmente) mostraban mayor respuesta de lordosis.
- Las hembras tratadas con vehículo antes de nacer y PY al nacer presentaban un fuerte deterioro en la expresión de la lordosis.

La conducta femenina se diferencia perinatalmente y los andrógenos perinatales impiden esta diferenciación. La ausencia de testosterona permite la diferenciación femenina.

Estudios con primates

Las hembras androgenizadas prenatalmente presentan genitales masculinizados lo que dificulta estudiar su respuesta receptiva.

Se comprobó que, con la administración de testosterona, las hembras macaco androgenizadas durante la gestación mostraban más conducta de monta en la edad adulta que las hembras adultas castradas. La conducta de monta se organizaba en hembras androgenizadas durante la gestación y se activaba en la edad adulta. La receptividad es difícil de interpretar porque los machos las montan menos.

La aromatización de los andrógenos no es crítica para la masculinización en macacos durante la gestación.

Estudios en la especie humana

En relación a la función activadora de las hormonas, la mujer sigue el patrón de todos los mamíferos, por lo que se supone que la organización del cerebro y la conducta también sigue los mecanismos básicos. La ausencia de testosterona es esencial para la feminización.

6.3 Control neural de la conducta sexual de la hembra

Mientras que en la rata se conoce con detalle las estructuras responsables de la inhibición y desinhibición del reflejo de lordosis (expresión de receptividad), en primates y humanos el conocimiento dista de ser completo.

6.3.1. Control neural de la lordosis en la rata

La lordosis es muestra de la receptividad de la hembra al macho y es la conducta consumatoria central de esta especie. La lordosis es un reflejo somatosensorial que depende de los niveles de estradiol, con un control supraespinal organizado en módulos de forma jerárquica: sin la estimulación del hipotálamo por el estradiol no se activan los núcleos del tronco del encéfalo que facilitan el reflejo a nivel medular.

Módulo medular

El **input** sensorial que desencadena el reflejo lo produce el macho estimulando los mecanorreceptores cutáneos al montar la hembra, que presenta un campo sensorial receptor muy amplio. La denervación sensorial impide ese reflejo.

Los segmentos medulares implicados son los lumbares (L) 1, 2, 5 y 6 y el sacro (S) 1 que transmiten por fibras A β (ganglios dorsales L2, L5-S1) y el nervio pudendo cuya extensión sensorial depende de las hormonas del ovario.

La información que alcanza los ganglios dorsales estimula, a través de interneuronas, las motoneuronas correspondientes al *longissimus ileocostalis* y el *transverso espinalis*. Las interneuronas también reciben información descendente por las vías vestibuloespinal y reticuloespinal, y a su vez la información sensorial asciende a niveles superiores del SNC.

Módulo bulbar-pontino

La lordosis requiere de unas vías ascendentes y descendentes y núcleos del tronco del encéfalo. Esos núcleos a nivel bulbar-pontino, son dos: **NVL** (núcleo vestibular lateral) y el **NGc** (núcleo gigantocelular), que reciben información sensorial a través de los haces espinovestibulares y espinoreticulares y envían a su vez proyecciones a las motoneuronas. Las lesiones de estos núcleos o la sección medular impiden la lordosis en ratas en estro.

Módulo mesencefálico

Su función es facilitar la lordosis mediante neuronas localizadas en regiones dorsal y lateral de la **SGC** (sustancia gris central) y en la región dorsal de la formación reticular del mesencéfalo. El **SGC** recibe inervación masiva del **VMH** (núcleo ventromedial del hipotálamo) (más alto control jerárquico) y envía información descendente al **NGc** y a la formación reticular pontina.

Módulo hipotalámico

El **VMH** facilita la lordosis incrementando la excitabilidad de las neuronas retículo espinales e inhibiendo la sensación dolorosa de la monta en las neuronas del módulo mesencefálico. Presentan receptores para el estradiol que induce la formación de receptores para la progesterona.

Módulo prosencefálico

La importancia de los estímulos olfativos se aprecia en la estructura del **SV** (sistema vomeronasal), a quien pertenece el **VMH**, origen de la respuesta de lordosis. Este núcleo integra estimulación olfatoria y somatosensorial. Esta última también llega a otros núcleos

del SV: APM (área preóptica medial), NEST (núcleo de la estría terminal) y la AMG (amígdala), que a su vez tienen conexiones recíprocas con el VMH.

En cuanto a la estimulación olfativa, hay núcleos facilitadores de la lordosis (**OV**, órgano vomeronasal y sus proyecciones en el **BOA**, bulbo olfativo accesorio, que transmite la información olfativa a la AMG y al NEST), y otro que la inhiben: el APM (área preóptica medial).

Estructura fuera del SV clásico que inhibe la lordosis es el **SL** (septum lateral, sistema límbico)

Así pues, el VMH está controlado (facilitando o inhibiendo) por diversos núcleos e integra los estímulos olfativos y emocionales junto a los somáticos para controlar la receptividad sexual.

La expresión de la lordosis en el macho

El macho adulto presenta las estructuras cerebrales necesarias para expresar la lordosis, pero se encuentra inhibida desde la infancia de forma permanente. La lesión de los núcleos inhibidores (APM o SL), la exposición prenatal al alcohol o el estrés maternal pueden desmasculinizar/feminizar esta conducta en el macho.

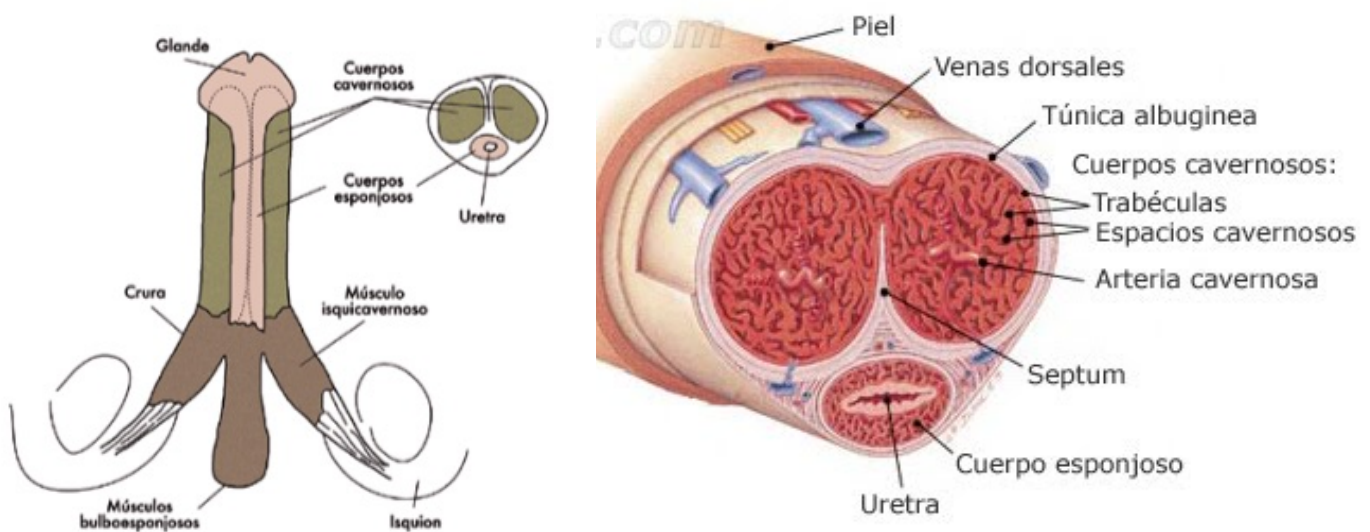
Los núcleos del SV y el SL son sexualmente dimorfos con un patrón $m > h$, por lo que se ha sugerido que el número extra de neuronas tiene una función inhibitoria permanente.

Todos los experimentos examinados hasta el momento indican que los mamíferos son potencialmente bisexuales y que el dimorfismo en redes cerebrales pudiera ser el mecanismo que determina la conducta sexual específica de cada sexo.

7. CONTROL NEUROHORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL DEL MACHO

La forma de copular es específica de cada especie, y los aspectos centrales de la conducta sexual son los mecanismos motivacionales, la capacidad de erección y el reflejo de eyaculación.

7.1 Mecanismos básicos de la erección y la eyaculación



Las estructuras eréctiles del pene son:

- **Dos cuerpos cavernosos:** senos vasculares con trabéculas que reciben sangre de la **arteria cavernosa** y la drenan a través de la **vena cavernosa**. Están rodeados por la **túnica albugínea** que permite el endurecimiento. En su parte proximal se cierra formando la **crura** que se fija al isquion mediante el **músculo isquiopúbico**.
- El **cuerpo esponjoso:** rodea la uretra proporcionando amortiguación durante la expulsión del semen. Proximalmente está rodeado por los **músculos bulboesponjosos**.

La relajación de la musculatura lisa de las arterias de estos cuerpos facilita la entrada de sangre, junto a un cierre del vaciado venoso, para aumentar la presión y alargar el pene. La túnica albugínea limita la expansión permitiendo el endurecimiento. La contracción muscular aumenta la rigidez. En la detumescencia el proceso se invierte.

La erección se da gracias a la coordinación de los sistemas simpático y parasimpático y al funcionamiento del sistema somatosensorial y las estructuras perineales:

- El **sistema parasimpático:** facilita la erección a través de los nervios pélvicos
- El **sistema simpático:** inhibe la erección mediante los nervios hipogástricos.
- El **nervio pudendo:** es un nervio mixto que se origina en el núcleo de Onuf (médula sacra), lleva fibras motoras a los músculos bulbo e isquiocavernoso, y sensoriales.
- El grupo celular a nivel medular (lumbar y sacra) llamado **generador de la eyaculación** coordina estos tres sistemas para inducir las dos fases: **emisión y expulsión de semen:**
 - La **emisión:** respuesta de secreción de fluido seminal y motoras para desplazarlo. La secreción está controlada por el sistema parasimpático, mientras que el desplazamiento lo está por el sistema simpático: cierre de esfínter de la vejiga y contracción de las vesículas seminales, próstata y conductos deferentes.
 - La **expulsión:** contracción rítmica de la musculatura lisa de la uretra y la estriada perineal (importante función del músculo bulboesponjoso). Se inicia por estimulación de los receptores sensoriales del glándula, información que viaja a la médula por medio del nervio dorsal del pene y el nervio pudendo. El nervio hipogástrico lleva información al sistema simpático. La expulsión se inicia por fibras motoras del nervio pudendo.

7.2 Control hormonal de la conducta sexual del macho

Al inicio de la pubertad los testículos incrementan su producción de testosterona de la cual depende la conducta sexual. El patrón de secreción de esta hormona, aunque se considere tónico, tiene una **naturaleza pulsátil** (cada 90 minutos) y sigue un **ritmo circadiano** (sube al inicio del sueño, siendo máximo al despertar y mínimo al caer el día).

La disminución de testosterona conlleva una declinación de la conducta sexual que sigue un patrón de pérdida del reflejo de eyaculación, seguido de pérdida de la erección y finalmente la capacidad de montar a la hembra. La recuperación tras administrar testosterona sigue el orden inverso.

Para comprender la fisiología de esta conducta hay que considerar también la respuesta de los genitales internos de la hembra al mismo tiempo.

Una de las funciones de la testosterona es aumentar el número de penetraciones durante la cópula para así incrementar la cantidad de esperma, que se inyectará en el conducto del cérvix de la hembra. El transporte se debe a las contracciones del útero que depende de la estimulación del cérvix (en ratas). En la especie humana no está claro si la estimulación vagino-cervical es importante para el transporte (liberación de oxitocina = contracciones uterinas).

La testosterona, principal hormona secretada por los testículos, se metaboliza en los tejidos blanco a **estradiol** (enzima P450 aromatasa) o **DHT** (enzima 5 α -reductasa) que se unen a sus respectivos receptores. En la rata el estradiol mantiene y restaura las conductas y reflejos de la cópula. En los macacos la concentración de estradiol correlaciona con la capacidad de eyaculación, pero no lo hace la testosterona o la DHT, mientras que la motivación sexual en primates está ligada a los andrógenos.

El reflejo de erección está regulado por los andrógenos a nivel central y periférico aunque también depende de factores psicológicos. La supresión de los andrógenos conduce a una disfunción eréctil (cambios fibróticos por disminución de las erecciones, eyaculaciones y orgasmos), siendo el nivel de testosterona necesario para la función eréctil y el deseo sexual un 60-70% en adultos jóvenes (a más edad, más necesidad).

7.3 Control neural de la conducta sexual del macho

El **SV** está implicado en la conducta sexual y media la acción de las feromonas.

El macho localiza a la hembra captando feromonas de bajo peso molecular mediante la mucosa olfativa, procesando esta información en el bulbo olfatorio principal. Al aproximarse y olisquear los genitales capta feromonas de alto peso molecular a través del **órgano vomeronasal**, llevando esta información a través del nervio vomeronasal al **BOA**.

Mientras que en roedores esta información es esencial para la conducta sexual del macho, en otras órdenes y especie no tiene tanto efecto.

Además de la comunicación olfativa, las ratas producen ultrasonidos antes y durante la cópula de 50 kHz (activación sexual) dependientes de hormonas, y una vocalización más específica de 22 kHz durante el periodo refractario.

También es importante la estimulación somatosensorial: los mecanorreceptores del pene captan la estimulación táctil y la vibración y la transmiten mediante el nervio dorsal del pene estimulando la activación sexual. La capacidad de respuesta a esta información es mayor durante la erección y disminuye con la edad.

El **BOA** transmite la información al **NEST** y a la **AMG** medial, que a su vez mandan la información al **APM** que cumple con su función integradora de la conducta sexual del macho.

La **amígdala** presenta dos regiones relacionadas con la cópula:

- **región basolateral**: lleva aspectos motivacionales y de aprendizaje
- **región medial y corticomedial**: relacionada con la ejecución de la cópula. Una lesión en estas áreas implicaría una disminución de la eficacia de la cópula por aumentar el nº de montas, la latencia de eyaculación, las penetraciones previas a la

eyaculación, los intervalos entre penetraciones y disminuye el nº de eyaculaciones posibles antes de estar exhausto. La amígdala medial estimula las neuronas dopaminérgicas del APM.

El **NEST**, perteneciente al SV, recibe proyecciones del BOA y la AMG medial, y realiza las conexiones eferentes hacia el APM a través de la estría terminal. Recibe información olfativa y sensorial, y cuenta con abundantes receptores para andrógenos y estrógenos. En el **APM** se integra toda la información necesaria para el apareamiento del macho. Esta estructura recibe información olfativa y de los genitales, además de otras modalidades sensoriales aunque de manera indirecta, y envía proyecciones al hipotálamo, los núcleos del tronco del encéfalo y las regiones medulares que coordinan las respuestas simpáticas, parasimpáticas y motoras de la erección y de la eyaculación. Sus dos regiones presentan funciones diferentes:

- **región periventricular:** función neuroendocrina
- **núcleos preóptico medial y preóptico posterodorsal:** conducta sexual.

Se ha comprobado que el APM es esencial para la ejecución de la cópula, que participa en el control de la motivación sexual del macho y que los déficits que se observan tras una lesión del APM se deben a esa misma afectación y no a efectos sobre otras estructuras.

La función del APM depende de factores hormonales, existiendo en esta estructura muchos receptores para andrógenos y estrógenos, aunque se ha comprobado que es más bien crítico para la acción del estradiol (aromatizado a partir de la testosterona). El aspecto hormonal también afecta al sistema de los neurotransmisores:

- **Dopamina:** las neuronas dopaminérgicas que se encuentran alrededor del tercer ventrículo envían axones al APM y las funciones según los receptores son:
 - **D₁:** erección
 - **D₂ y D₃:** eyaculación
- **Serotonina (5-HT):** acción inhibidora del apareamiento del macho, retrasa la eyaculación (fundamento para el tratamiento de la eyaculación precoz (EP))

Fuera del APM, la dopamina participa en la motivación sexual: el tracto meso-cortico-límbico originado en el tegmento mesencefálico (vía dopaminérgica) proyecta sobre el núcleo acumbens y la corteza frontal y conduce las conductas motivadas. En el momento de detectar a una hembra en estro se libera dopamina en el núcleo acumbens. El tracto dopaminérgico nigroestriado sólo se activa durante al apareamiento.

7.4 El periodo refractario posteyaculación del macho

Tras la eyaculación en la mayoría de las especies, el macho entra en un **periodo refractario posteyaculación (PRPE)**, donde la erección y la eyaculación están inhibidas (intervalo post eyaculación (IPE) en otras especies). Durante el PRPE los hombres sufren una variación de la sensibilidad genital y una disminución del deseo (no se sabe si por un efecto central o secundario a no poder tener una erección). Se trata de otro dimorfismo sexual, pues la mujer tiene potencialmente la posibilidad de experimentar orgasmos múltiples. Además, en la mujer el orgasmo no está ligado a la reproducción como en el hombre.

Supuestamente el nervio dorsal del pene (somatosensorial) está implicado en el PRPE pues genera un estado de hipoexcitabilidad e hiposensibilidad.

Como mecanismos centrales se ha estudiado la prolactina y la serotonina:

- **Serotonina 5-HT:** las neuronas del núcleo paraventricular (nPGC) median la inhibición de los reflejos medulares. Sus neuronas serotoninérgicas proyectan a las interneuronas y las motoneuronas del nervio pudiendo, inhibiendo los reflejos de erección y eyaculación, contribuyendo al PRPE.
- **Prolactina:** se relacionan cantidades elevadas de prolactina en suero a las disfunciones sexuales. Tras un orgasmo, tanto en mujeres como en hombres aumentan los niveles de prolactina, sin embargo, si hay excitación sexual sin orgasmo no varían los niveles. La disminución brusca de prolactina (lo contrario) se relaciona con una mejora de la función sexual (hombre multiorgásmico que no presentaba respuesta de prolactina).

En la mujer la hiperprolactinemia crónica también se relaciona con disminución del deseo, la activación sexual, el fluido vaginal, el orgasmo y la satisfacción sexual. Además, se observa en ellas un aumento del flujo sanguíneo en la hipófisis, y se asocia el aumento de prolactina a la calidad del orgasmo y la satisfacción sexual. A pesar de ser el incremento de aproximadamente un 300%, no se produce un periodo refractario en la mujer. Otro dimorfismo sexual.

8. LA ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE LA EXCITACIÓN SEXUAL Y EL ORGASMO

Aunque inicialmente se propuso un modelo lineal de la respuesta sexual, actualmente se acepta un modelo circular donde se conceptualiza la respuesta sexual como un proceso de motivación/incentivo que abarca fases de respuestas fisiológicas y experiencia subjetiva. Las técnicas de neuroimagen permiten abordar el cerebro como un todo, pudiendo así entender la motivación sexual y la conducta reproductora humana en relación con el procesamiento de los incentivos sexuales como reforzadores primarios, respetando siempre el dimorfismo sexual.

La estrategia más común consiste en presentar estímulos (VI) y comprobar la respuesta cerebral (VD), siendo mayoritariamente estímulos de tipo visual erótico (EVE), olfativos o táctiles. Las respuestas se han observado mediante técnicas de resonancia magnética funcional (RMf) (resolución espacial de 1-3 mm y temporal de 2-3 segundos) y ocasionalmente por medio de tomografía por emisión de positrones (PET) (resolución espacial de 2mm y temporal de 1 min). Los estudios utilizan un único tipo de estímulo, pero hay que tener en cuenta que la estimulación sexual implica todas las modalidades sensoriales. Tampoco hay estudios de conectividad funcional de las áreas activadas por lo que las deducciones son especulaciones.

El desconocimiento de la importancia que tiene el dimorfismo sexual ha llevado a que haya más trabajos sobre hombres que sobre mujeres.

8.1 La activación sexual en el hombre y la mujer

8.1.1. La activación sexual en el hombre

La respuesta de activación sexual ante un EVE es una respuesta subjetiva que incluye placer, percepción de la erección, evaluación de la capacidad de atracción de lo observado,

deseo de realizar la acción que se observa, representación de imágenes sexuales de la persona deseada y deseo de acción. Algunas se corresponden al placer percibido, y otras al imaginado. Se activan:

- Cortezas occipital lateral, temporal lateral e inferior temporal: se sugiere que participan en el procesamiento de estímulos visuales de carácter sexual
- Sistema de neuronas espejo en la corteza parietal inferior y la corteza somatosensorial: corresponde a una representación vicaria en el observador de la acción observada
- Corteza orbitofrontal: implicada en la evaluación de la capacidad reforzante de refuerzos primarios, secundarios y de la historia de refuerzo del individuo
- A estas activaciones se suma la respuesta vegetativa de erección, relacionada con la activación en la ínsula: procesa información interoceptiva, visceral y del medio interno, así como la información que llega por la estimulación del pene
- Áreas premotoras y el cerebro
- Estructuras subcorticales: amígdala, hipotálamo, estriado ventral: caudado, putamen y tálamo.
 - La amígdala y el caudado se relacionan con los aspectos emocionales y motivacionales
 - El putamen se relaciona con la erección

Esta activación depende de los niveles de testosterona

8.1.2. La activación sexual en la mujer

Ante un EVE se activan las mismas regiones en las mujeres que en los hombres, sin embargo, alrededor del ciclo menstrual se observan cambios: en la fase periovulatorio se encuentra una activación importante en la corteza cingulada derecha, y en el hemisferio derecho en la corteza orbitofrontal y la ínsula. Esta activación no se da durante la menstruación. En comparación con los hombres, éstos muestran más activación en ciertas regiones. Sin embargo, ante otra modalidad de estimulación, las mujeres muestran mayor activación que los hombres (estimulación táctil).

Ante la estimulación olfativa la mujer activa el hipotálamo al oler sustancias androgénicas, pero no estrogénicas, y en el hombre ocurre lo contrario.

Hay que tener en cuenta que la excitación sexual presenta dos aspectos: el fenomenológico (aspectos cognitivos, emocionales y motivacionales) y el cerebral.

8.2 Regiones cerebrales relacionadas con el orgasmo

El orgasmo es la culminación de la activación sexual (reforzante en sí misma) y supone una motivación primaria para buscar la relación sexual. En el hombre el orgasmo se produce durante la eyaculación y supone la activación y desactivación de determinadas regiones:

- Disminución del FSCr (flujo sanguíneo cerebral regional) en toda la corteza a excepción de la corteza prefrontal derecha
- Desactivación de la amígdala y de la corteza prefrontal

- Un aumento del FSCr en la amígdala durante tres minutos después de la eyaculación (posible relación con el PRPE)

A diferencia del hombre, la mujer no necesita el orgasmo para la reproducción, y puede adoptar diversas formas en función de la estimulación que requiere: genital (clítoris, vagina, ambos al tiempo) y extragenital. Correlaciona con:

- Disminución del FSCr en corteza orbitofrontal lateral izquierda, giro fusiforme y polo anterior del lóbulo temporal
- Activación del cerebelo (contracciones musculares)
- Activación de regiones del puente:
 - Al fallar en experimentar orgasmo, o al imitarlo, se observa una activación de la región dorsolateral
 - La experiencia del orgasmo implica la activación de la región ventrolateral

En las mujeres el nervio vago juega un papel importante pues recoge la sensibilidad de la vagina y el cérvix, lo cual supone una vía para la recuperación de la funcionalidad sexual después de una lesión medular torácica.

El dimorfismo sexual se halla en la edad de la ocurrencia del orgasmo (las mujeres la experiencia del orgasmo se establece paulatinamente mientras que en los hombres hay una transición rápida de no experimentar orgasmos a experimentarlos) y en la activación cerebral (mujeres más activación en ínsula, hombres en mesencéfalo, sustancia periacueductal y giro lingual).

9. IDENTIDAD DE GÉNERO Y ORIENTACIÓN SEXUAL

Desde un punto de vista reproductivo, la identidad de género y la orientación sexual son esenciales para mantener la especie de forma natural. Aún no está definido cómo se conforma la identidad de género y la orientación sexual:

- **Constructivismo social:** determinado por variables sociales
- **Biologicismo:** determinado por factores genéticos y hormonales

Hay una gran variedad: incongruencia de género, atracción sexual al mismo sexo, al sexo contrario, a ambos sexos o se carece de atracción por completo.

Para que una teoría que explique cualquier identidad de género o una orientación sexual sea aceptada tiene que ser unitaria: tiene que explicar la base cerebral que soporta la identidad de género y la orientación sexual a través de un mismo mecanismo para todas las variantes.

9.1 Identidad de género

El **sexo** se determina según los cromosomas y los órganos reproductores, pero el **género** se corresponde con la autorrepresentación, con cómo se relaciona una persona en la sociedad de acuerdo con la autorrepresentación de su sexo. Hay evidencia de la implicación de variables genéticas, hormonales y cerebrales en el desarrollo de la identidad de género. La investigación se basa en la comparación de personas transexuales con las que no lo son.

En las personas transexuales hay una incongruencia entre su sexo biológico y el sentimiento de pertenecer al otro sexo. Comienza en la niñez y origina un malestar denominado **disforia**

de género. El tratamiento consiste en administrar hormonas gonadales del otro sexo (**tratamiento hormonal cruzado**):

- **HT:** hombre transexual, mujer biológica que se siente hombre, se les administra testosterona
- **MT:** mujer transexual, hombre biológico que se siente mujer

Además, se puede realizar cirugía genital y estética.

Variables genéticas

Que en gemelos homocigóticos de HT y MT hubiera concordancia, pero no en los gemelos dicigóticos sugirió ciertas variables genéticas en HT y MT. En estudios familiares se calculó la heredabilidad de transexualidad entre hermanos no gemelos y se encontró una probabilidad de 4.48 veces que otro hermano también sea transexual para las MT, de 3.88 para los HT. Sin embargo, los estudios familiares no pueden descartar elementos del ambiente que pudieran actuar en la formación de la identidad de género.

Los **RA y RE** juegan una función importante en la diferenciación sexual del cerebro, y hay distintos **polimorfismos genéticos** para ellos y la **enzima aromatasa** en sangre periférica de HT y MT, pudiendo explicar la formación de la identidad de género en nuestra especie. Esos polimorfismos no deben afectar a la diferenciación de gónadas, sistema reproductor interno y genitales externos, limitándose a una diferenciación cerebral diferente en regiones sexualmente dimorfas. Es decir, una modificación de la expresión del dimorfismo sexual única y exclusivamente en el cerebro de las personas transexuales.

Variables hormonales

Son difíciles de aislar pues en los TDS no se puede descartar la influencia de variables de crianza para explicar la transexualidad. En el SIAC varones XY, con falta de acción de la testosterona, se desarrollan como mujeres y son socializadas como tales. En la HAC, un pequeño número de mujeres presentan disforia de género, por una exposición a andrógenos.

Fenotipos cerebrales asociados a la identidad de género

Se supone que cada variante con respecto a la identidad tenga un substrato cerebral específico, por lo que se ha empleado dos estrategias: estudios neurohistológicos *post mortem* y estudios *in vivo* con técnicas de neuroimagen.

Estudios post mortem

Realizados en el laboratorio de Swaab del Instituto Holandés de Neurociencia, se han comparado cerebros de MT con hombres y mujeres controles, hallando dimorfismo sexual con patrón m>h en los **NIHA-1** y **NIHA-3** (núcleos intersticiales del hipotálamo anterior) y **NESTc** (región central del NEST), a la vez que patrón h>m en el núcleo infundibular. En otros núcleos diencefálicos no encontraron dimorfismo sexual.

Hallaron que el cerebro de las MY estaba feminizado, relacionando así por primera vez la identidad de género y la transexualidad con modificaciones cerebrales.

Sin embargo, este tipo de estudios presenta problemas técnicos, pues los sujetos han sido tratados hormonalmente pudiendo provocar esas modificaciones cerebrales. En el caso del núcleo infundibular, que con el tratamiento hormonal debería encontrarse disminuido, en MT está incrementado el volumen y el número de neuronas, lo cual apunta a una relación entre feminización cerebral e identidad de género.

Estudios de neuroimagen

A diferencia de los estudios *post mortem*, permiten estudiar a los individuos antes de iniciar el tratamiento hormonal cruzado, y permiten analizar sistemas neurales complejos.

- En cuanto a la morfología se ha estudiado el grosor del córtex, el volumen de las estructuras subcorticales y la micro estructura de la sustancia blanca de los grandes fascículos cerebrales:
 - Las MT tienen un volumen cerebral masculino, SG, SB y LCR. Sin embargo, algunas regiones muestran un grosor cerebral femenino y sus fascículos cerebrales están desmasculinizados. Todo esto en el hemisferio derecho.
 - Los HT presentan medidas femeninas en el volumen total del cerebro, de SG, SB y LCR, así como un grosor cortical femenino en la región parieto-temporal. Sin embargo, el volumen del putamen es masculino y los fascículos cerebrales defeminizados. También ocurren estas diferencias en el hemisferio derecho.

En conjunto, el cerebro de los HT muestra medidas femeninas, masculinas y desfeminizadas, mientras que las MT muestran medidas masculinas, femeninas y desmasculinizadas, sin llegar a una inversión morfológica completa.

Que se den estos cambios en el hemisferio derecho, implicando la ínsula y las regiones parietales, sugiere que la auto-percepción del sexo y de la morfología del propio cuerpo son esenciales para la identidad de género.

9.2 Orientación sexual

La orientación sexual (heterosexual, homosexual o bisexual) hace referencia a lo que es eróticamente atractivo para un individuo. Kinsey propuso una escala continua, siendo la orientación sexual de los hombres bimodal (heterosexual u homosexual) y la de las mujeres no-heterosexuales más continua y de menor estabilidad temporal (más bisexuales que homosexuales).

En las primeras aproximaciones conductuales se contabilizaban las conductas “observables”, aunque ahora el enfoque psicológico también incluye la atracción sexual y la fantasía. Un estudio consistente en tres grandes encuestas sobre orientación sexual en países occidentales mostraron que la frecuencia de la homosexualidad en mujeres era la mitad que en los hombres.

Según el construccionismo social la orientación es cambiante y depende de las experiencias emocionales, sociales y culturales. Sin embargo, la orientación sexual es una conducta fija, como demuestran los siguientes hechos:

- la ausencia de éxito en las terapias de conversión
- la continuidad demostrada entre la identidad de género en la niñez y la posterior homosexualidad en edad adulta

- los estudios genéticos y los apoyados en la hipótesis de la acción hormonal

Algunos estudios genéticos indican que la homosexualidad masculina, pero no la femenina, podría estar ligada al cromosoma X, aunque no se ha confirmado este hallazgo. Pero un trabajo que analizó todo el genoma confirmó que Xq28 y la región alrededor del centrómero del cromosoma 8 se relacionan con la orientación sexual del hombre y su desarrollo:

- Xq28: codifica la formación de receptores para vasopresina, hormona asociada a las conductas sociales y las de afiliación
- 8q11.23: se expresa en el sistema límbico y en el hipocampo, asociado a las respuestas emocionales alteradas a expresiones faciales.

Aunque los trabajos en mujeres homosexuales son pocos, los estudios de gemelo si indican mayor concordancia entre gemelas monocigóticas, indicando una posible base primariamente genética.

En general, los factores hereditarios y ambientales se aproximan a la equivalencia, y el desarrollo de la orientación sexual es diferente en hombres y mujeres, siendo éstas más flexibles en la atracción y conducta sexual.

La influencia de las variables hormonales y epigenéticas

Se ha sugerido la confluencia de factores ambientales únicos: exposición prenatal a las hormonas, inmunización maternal progresiva o inestabilidad en el desarrollo cerebral.

- La exposición a la testosterona (andrógenos) dirige la conducta sexual hacia la hembra, mientras que la ausencia de testosterona (andrógenos) permite el desarrollo de la atracción sexual hacia el macho. Estos datos provienen en los humanos de la clínica de los TDS y de accidentes de ablación de pene. Sin embargo, la mayoría de las personas homosexuales no presentan TDS.

Otros fenómenos que pueden producir una variación en la exposición a los andrógenos prenatales son el estrés maternal (desmasculiniza y feminiza la conducta sexual de los machos, debido al incremento de hormonas de la corteza suprarrenal, cortisol, que impide la formación de testosterona en el feto un tiempo limitado), y algunas sustancias como la nicotina (incrementa la conducta homosexual en las hijas).

- La **hipótesis inmunológica** sugiere que algunas madres sufren una inmunización progresiva a proteínas específicas del feto varón. La madre respondería produciendo anticuerpos que atravesarían la placenta interfiriendo en la diferenciación sexual del cerebro del feto. Esto explicaría el **efecto del orden de nacimiento (EON)** que sólo es aplicable a los varones (suelen ser los hermanos menores, el 15% de la orientación homosexual se podría deber a EON). Esta hipótesis no ha sido verificada en humanos.
- La **hipótesis del desarrollo inestable** se ha propuesto para explicar algunas contradicciones o predicciones que no se cumplen como la del aumento de la preferencia no-diestra en las mujeres homosexuales respecto a las heterosexuales, y una disminución en los hombres homosexuales respecto a los heterosexuales; predicción que no se cumple en los hombres. Esto se explica porque los hombres serían más vulnerables al estrés y otros factores que influyan en la diferenciación.

Recientemente se ha propuesto una **hipótesis epigenética**: los efectos epigenéticos son las modificaciones químicas del genoma que alteran la actividad o expresión genética sin modificar el ADN. Puede ser a través de la **metilación** (unión de un grupo metilo a una parte específica del ADN), que lleva a que se reprima la expresión de un gen, o la **acetilación** (unión de un grupo acetilo), que facilita la expresión del gen. Algunas de estas marcas podrían pasar de una generación a la siguiente, de manera que pueden hacer más o menos sensibles al feto a los andrógenos.

Fenotipos cerebrales asociados con la orientación sexual

Se ha buscado fenotipos cerebrales por medio de estudios histológicos *post mortem* y de neuroimagen *in vivo* que también incluyen trabajos funcionales.

Los estudios *post mortem* se han centrado en comparar núcleos del hipotálamo que en hipótesis estarían feminizados en los hombres homosexuales. Pero sólo el NIHA-3 cumple con la predicción, siendo su volumen similar al de las mujeres (los hombres heterosexuales tienen mayor volumen).

Estudios de neuroimagen

Se comparan personas heterosexuales y homosexuales en la activación cerebral inducida por estímulos eróticos o feromonas:

- Se comparó a hombres heterosexuales y homosexuales ante visualizaciones de films que mostraban relaciones en parejas H-M, H-H y M-M. Ambos grupos mostraban activación en una serie de regiones comunes, y en otras no comunes. Posteriormente tuvieron que decir qué escenas eróticas les disgustaban, siendo las interacciones M-M molestas para los hombres homosexuales, y las H-H para los heterosexuales. Para evitar confundir la activación general con la propiamente erótica, Kagerer y col. (2011) mostraron imágenes con estímulos sexuales, estímulos negativos y estímulos neutros y vieron que la estimulación erótica activaba el tálamo, el hipotálamo, el núcleo acumbens y la corteza occipital, mientras que la activación general se reflejaba en otras estructuras. No hubo diferencia en las estructuras cerebrales activadas en función de la orientación sexual.
- Las respuestas fisiológicas ante la presencia de feromonas son más sencillas de interpretar. La feromona derivada de la testosterona es la **AND** (sudor del hombre) y la derivada de estrógeno es la **EST** (orina de la mujer). En las mujeres AND activa el área preóptica y el hipotálamo ventromedial, mientras que en los hombres EST activa regiones paramediales y dorsales del hipotálamo. Los hombres homosexuales responden como las mujeres, y las mujeres homosexuales como los hombres.
- Comparando los volúmenes cerebrales se observó que los hombres heterosexuales y las mujeres homosexuales mostraban asimetría derecha, mientras que los hombres homosexuales y las mujeres heterosexuales no presentaban asimetría. En cuanto al grosor de la corteza cerebral, los hombres homosexuales y las mujeres heterosexuales tiene una corteza menos gruesa en áreas visuales que los hombres heterosexuales.

Con todo este conjunto de datos no se puede afirmar que la orientación sexual es neutra al nacer. Durante la vida fetal, por causas genéticas o ambientales puede haber una alteración de los niveles de andrógenos, pudiendo causar **androfilia** (atracción hacia hombres) y **ginefilia** (atracción hacia mujeres) en mujeres. Esta hipótesis no contempla la importancia de la pubertad en el moldeamiento final de la orientación sexual.

Además, se ha podido constatar que el dimorfismo sexual es la consecuencia de un programa de diferenciación del cerebro en el que caben diversos grados variantes, no siendo necesarios los rasgos femeninos o masculinos en hombres homosexuales o mujeres homosexuales respectivamente.

Modelos animales de la orientación sexual

Se admite que hay especies donde miembros del mismo sexo muestran conductas de cortejo, monta y contacto genital. En una revisión de Vasey (2002) sólo se describen unas pocas especies de mamíferos con preferencias sexuales hacia miembros del mismo sexo. Este investigador propone unos criterios para reconocer individuos con preferencias homosexuales:

- Un test en el que el individuo escoja entre macho y hembra presentados simultáneamente y sexualmente proceptivos
- Interacción sexual una vez escogida la pareja
- Que la conducta desplegada sea realmente sexual

Los datos que aportan los trabajos publicados sobre la existencia de atracción homosexual son anecdóticos, pero la predicción sigue siendo que aquellos individuos que hayan sido expuestos a niveles hormonales parecidos a los del otro sexo durante la gestación se comportarán sexualmente como los de ese sexo.

10. CONDUCTA PARENTAL

La conducta parental es la dirigida a cuidar las crías para asegurar su supervivencia. Es una conducta motivada que requiere la integración de estímulos externos con el estado neuroendocrino interno. Las procedentes de la madre se denominan **conducta maternal**, la del padre **conducta paternal** y si procede de hermanos o parientes próximos **conducta aloparental**. Se caracterizan por su dimorfismo.

Estas conductas implican la nutrición de las crías, su transporte, su protección y la transferencia de las habilidades sociales precisas para sobrevivir. La principal dificultad que tiene el estudio de estas conductas en primates es la variedad entre especies y entre individuos dentro de una especie, asociada a diferencias en la organización social y la trayectoria vital del individuo.

Los estudios existentes son insuficientes pues se limitan a la gestación y poco tiempo después del parto.

10.1 Control hormonal de la conducta maternal

10.1.1. Estudios en roedores

Los cambios hormonales producidos durante la gestación preparan la conducta maternal de la hembra. En la última semana de gestación (21 días totales) aparece la conducta maternal si hay exposición a crías recién nacidas. Las ratas vírgenes no muestran esta conducta de forma espontánea, pero puede ser inducida. La latencia para exhibir estas conductas se acorta si se les inyecta plasma de hembras parturientas. Por tanto, no es el parto sino los cambios hormonales lo que inicia la conducta maternal.

Estos cambios implican un incremento paulatino de estradiol durante la gestación y caída brusca de los niveles de progesterona el día anterior al parto. Durante la lactancia los niveles de estrógenos son bajos y suben al final de la lactancia con la reinstauración de los ciclos estrales. El estradiol activa los receptores de estrógenos en regiones cerebrales que controlan la conducta maternal, por lo que se considera la hormona responsable.

La progesterona sube en la primera semana de gestación, y alrededor del día 19 se produce una caída. Es la hormona que mantiene la gestación, y su caída es necesaria para el inicio de la conducta maternal y la lactancia. La progesterona administrada a ratas nulíparas suprime la conducta maternal.

Durante la gestación, la prolactina (adenohipófisis), la luteotropina decidual (endometrio uterino) y los factores lactógenos I y II (placenta) contribuyen a la esteroidogénesis (cuerpo lúteo) y preparan las glándulas mamarias para la lactancia acoplándose a receptores de prolactina. La prolactina también actúa sobre neuronas dopaminérgicas del núcleo arcuato del hipotálamo (feed-back) y facilita la acción del estradiol en el inicio de la conducta maternal.

La oxitocina aumenta durante la gestación alcanzando su máximo en el parto. Promueve la conducta maternal pero no es necesaria para el mantenimiento de la misma.

Otras hormonas, como los glucocorticoides, pueden promover o inhibir la conducta maternal según el estado reproductor de la hembra.

10.1.2. Estudios en primates y humanos

En los primates, antes de la pubertad, hembras nulíparas, ovariectomizadas y menopáusicas muestran todas interés por las crías, lo que sugiere que las hormonas modulan la motivación, pero no son necesarias para la conducta maternal. En nuestra especie ambos sexos realizan conductas maternas/paternales independientemente del estado hormonal.

En primates, estrógenos y progesterona son elevados desde la mitad de la gestación y permanecen en baja concentración durante el periodo de lactancia y aciclicidad anovulatoria. Este patrón difiere mucho entre especies.

Los cambios hormonales propios de la gestación aumentan la motivación maternal de las hembras gestantes por otras crías. Pero después del parto, la concentración de estradiol y progesterona no correlaciona con la conducta maternal de la madre. Por tanto, influyen antes del parto, pero es dudoso que lo hagan después.

En la mujer los niveles de estradiol y progesterona suben paulatinamente y especialmente a mitad de la gestación y comienzan a caer dos días antes del parto, siendo muy bajos tres días después del parto y permanecen así 12 semanas en mujeres lactantes. La caída de la progesterona no disminuye sus niveles hasta el alumbramiento del recién nacido y la placenta. Se ha descrito una relación entre estas hormonas y el apego de las madres por el recién nacido.

La prolactina también presenta concentraciones elevadas en los padres de las especies en las que el macho colabora en la crianza y en animales próximos, y correlaciona con la capacidad de respuesta a las crías. En nuestra especie juega un papel similar. Los padres más identificados físicamente con el embarazo de su mujer tuvieron mayores niveles de prolactina y menores de testosterona.

La oxitocina influye en la eyección de leche tras la succión, pero también parece ser un neuromodulador de la creación de vínculos sociales y de pareja y reduce la ansiedad. Sin embargo, no atraviesa la barrera hematoencefálica, lo que hace que los estudios que relacionan los niveles de oxitocina con la conducta son difíciles de interpretar. Aún así, parece indicar que correlaciona con el apego al recién nacido.

El estrés promueve que la hormona CRH (hormona liberadora de corticotropina) estimule en la hipófisis la síntesis de ACTH (hormona adrenocorticotropa. Esta a su vez estimula en las glándulas suprarrenales la producción de glucocorticoides (cortisol). CRH y cortisol pueden modular la conducta maternal en situaciones de estrés. De forma natural el cortisol aumenta en la segunda mitad de la gestación para volver a niveles normales durante la lactancia.

En nuestra especie factores como la pobreza, la violencia de género, los asaltos sexuales, los desastres naturales y la falta de soporte social afectan a las conductas paternas incrementando la probabilidad de conductas agresivas hacia los infantes.

Las diferencias que se observan en la relación de niveles de cortisol y conducta maternal en función del estado reproductor y la organización social demuestran la influencia que tienen estos factores situacionales en la actuación de las hormonas.

Los acontecimientos traumáticos en la infancia desregulan el mecanismo de producción de CRH en el núcleo paraventricular y, en consecuencia, el eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal, en la edad adulta.

10.2 Mecanismos cerebrales de la conducta maternal

10.2.1. Información sensorial

En el control de la conducta maternal intervienen todos los sentidos, pero ni la sordera ni la ceguera impiden la relación con los infantes (aunque si entorpece la conducta) porque se desarrollan otras estrategias.

En las ratas el SV parece estar muy implicado, pues lesiones en sus estructuras facilitan o inhiben la conducta maternal de la rata:

- La sección de los nervios vomeronasales, la remoción bilateral de los bulbos olfatorios y la lesión bilateral del núcleo del tracto olfatorio accesorio o de la amígdala facilitan la inducción de la conducta maternal en hembras vírgenes

- La lesión del área preóptica medial impide la conducta en hembras vírgenes.
- Si la bulbectomía se realiza antes de la fertilización de la hembra o durante la gestación no se aprecian efectos sobre la conducta maternal.

La información somatosensorial que recibe la madre durante el amamantamiento en su región ventral, y del hocico cuando las recoge o limpia también es importante, pues la anestesia de estas zonas interrumpe la recogida y limpieza de las crías.

La información sensorial del vientre, el movimiento de las crías (12-14) y la succión de los pezones promueve que la rata adopte la posición de cifosis y se quede quieta. Con menos de cuatro crías no se produce este efecto.

En la mujer, la sensibilidad al tacto y el dolor en la mama, el pezón y la areola aumenta después del parto si se compara con el periodo de gestación.

10.2.2. Mecanismos cerebrales

Para explicar el cambio paulatino en la conducta maternal durante la gestación se ha propuesto un modelo evitación/aproximación que requiere de la coordinación de sistemas cerebrales sensibles a los cambios hormonales y los estímulos sensoriales.

En la rata se puede explicar este modelo desde la perspectiva del SV que cuenta con estructuras que inhiben la aproximación y otras que la facilitan. Todas las neuronas de todas las estructuras del SV poseen receptores para estrógenos y progesterona:

- El área preóptica medial ejerce la función de organizar la conducta maternal. Su lesión impide el inicio y mantenimiento de la conducta maternal pero sólo afecta ligeramente al amamantamiento.
- Cortando las aferencias dorsales al área preóptica o infundiendo un agonista del receptor GABA en esta región se obtiene los mismos resultados.
- Otra prueba de la implicación de este sistema es el aumento en la expresión de genes tempranos como el c-fos en hembras vírgenes a las cuales se les ha inducido la conducta maternal o en hembras después del parto.
- El área preóptica maternal envía eferentes al sistema dopaminérgico mesolímbico que proyecta sobre el núcleo acumbens, modulando las conductas motivadas.
- Otra estructura implicada es la región ventral del NEST, cuya lesión provoca un déficit en la recogida de las crías y otros aspectos.
- Se ha descrito la existencia de receptores para estrógenos, progesterona, prolactina y oxitocina en el área preóptica medial y el NEST, implicados en el inicio y mantenimiento de la conducta maternal

Además, se implican aspectos cognitivos, pues al final de la gestación se producen cambios plásticos en el hipocampo, aumenta la densidad de dendritas apicales en las células piramidales.

Una comparación de la activación cerebral ante el llanto del propio hijo dos semanas después del parto mostró que hubo mayor activación en madres que parieron por vía vaginal que aquellas que lo hicieron por cesárea en las siguientes regiones: circunvolución superior y media del temporal, superior del frontal, fusiforme, región parietal superior, caudado, tálamo, hipotálamo y la amígdala; aunque cuenta con pocos sujetos este trabajo (Swain, 2011).

El amamantamiento promueve mayor interacción entre madre y niño y facilita su desarrollo social y emocional. Parece que las madres más cariñosas o sensibles activan más regiones cerebrales relacionadas con la motivación, el reconocimiento de emociones y la toma de decisiones. En madres con estrés postraumático se observa mayor activación límbica y menor de la corteza frontal al visionar escenas de separación de los hijos. Posiblemente la menor activación de la corteza frontal impida la regulación de la respuesta límbica. En general se activan regiones de la corteza cerebral relacionadas con el control de las emociones y los procesos cognitivos.

10.3 Conducta paternal

Alrededor de un 5% de las especies de mamíferos son biparentales, y el desarrollo de la conducta paternal está ligado a la cópula y cohabitación con la hembra preñada. Así, los machos padres muestran un aumento significativo en la expresión de Fos en el APM, NEST (región medial posterior) y AMG medial ante la exposición a una sola cría.

Otro dato morfológico es el volumen y el número de neuronas del APM, que, en el ratón de California, sigue un patrón m>h. Esta diferencia desaparece tras el parto porque la hembra aumenta su volumen. Esto sugiere que la conducta maternal requiere de un cambio estructural mientras que la conducta paternal, inhibida, requiere un cambio en la actividad de las neuronas.

La cohabitación con una hembra preñada lleva a un aumento de los niveles de oxitocina circulante y de la expresión de vasopresina en el NEST. Estos neuropéptidos tienen una posible implicación en la transición de estos machos hacia la paternidad.

Los estudios en especies donde no hay implicación del macho en el cuidado de las crías indican que:

- El macho posee la capacidad de expresar conducta paternal (inducción)
- Hay estructuras olfatorias que la inhiben
- El mayor número de neuronas del macho en los núcleos de patrón m>h del SV tiene como función inhibir la conducta femenina en el macho

También muestran más activación al llanto los padres (y las madres) que los hombres o mujeres sin hijos, reflejándose la experiencia de la paternidad en la amígdala. Las respuestas están ligadas a la sensibilidad del padre, la reciprocidad entre padre-hijo y la testosterona.

Capítulo 4: CONDUCTA DE INGESTA

1. INTRODUCCIÓN

La regulación de las pautas alimenticias para ajustarlas a las demandas energéticas del organismo de forma óptima corre a cargo del sistema neuroendocrino a través de circuitos y mecanismos localizados en el cerebro. Otras redes neurales del cerebro hacen que esta conducta resulte atractiva y motivante, pudiendo resultar en un exceso de ingesta perjudicial. La OMS ha catalogado la obesidad como un problema global de carácter epidémico.

2. HOMEOSTASIS: EL EQUILIBRIO DEL MEDIO INTERNO

El término **homeostasis**, nombrado por primera vez como *medio interno* por Claude Bernard, matizado más tarde por Walter Cannon, hace referencia al equilibrio dinámico que asegura unas condiciones fisiológicas internas gracias a mecanismos compensatorios dirigidos y coordinados por el SN y el sistema endocrino, para facilitar el funcionamiento vital del organismo de forma óptima. Las conductas destinadas al mantenimiento de ese equilibrio interno son conductas motivadas pues se dirigen a un objetivo y cuya ejecución depende de fuerzas que actúan desde dentro y fuera del cuerpo.

La ingesta es una conducta motivada primaria o instintiva pues la supervivencia depende de ella. Un mecanismo imprescindible para que la ingesta sea motivante es el placer asociado y percibido a través del olor o el gusto de los alimentos.

El control de la estabilidad de la homeostasis corporal funciona mediante mecanismos que siguen el concepto de *control mediante retroalimentación negativa*.

De esta manera, aunque haya variaciones diarias en la cantidad y calidad del alimento ingerido, los almacenes de los nutrientes permanecen relativamente constantes. El sistema neuroendocrino detecta las variaciones en el ambiente y ajusta el funcionamiento del organismo para establecer los mecanismos correctores. Pero no siempre se come para reponer energía.

3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL METABOLISMO Y APOORTE DE ENERGÍA AL ORGANISMO

El **metabolismo energético** es el conjunto de reacciones bioquímicas que se producen en el organismo para generar la energía necesaria para la vida, tanto para crecer y desarrollarse como para mantener los órganos y tejidos corporales. Ello requiere un balance energético adecuado (entrada = salida). Cuenta con dos tipos de reacciones:

- **Anabólicas:** Síntesis y acúmulo de compuestos, requiere energía.
- **Catabólicas:** Descomposición de los compuestos para obtener energía.

La **tasa** o el índice **metabólico** se refiere al gasto energético y se mide por el consumo de oxígeno. Como referencia se utiliza la **tasa metabólica basal (TMB)** que indica el gasto energético mínimo necesario para el mantenimiento del organismo en un ambiente neutro y estable. Esto supone entre el 45% y el 70% de la energía generada.

Para aprovechar la energía de los alimentos hay que descomponerlos primero en nutrientes simples, que se pueden dividir en 5 grupos: hidratos de carbono (HC), lípidos, proteínas, vitaminas y minerales. Los tres primeros son los que proporcionan la energía, pudiendo transformarse en glucosa. Los lípidos son los más altos en valor energético (9 kcal/g), pero los HC (4 kcal/g) son los que más energía proporcionan en conjunto. Las **proteínas** son moléculas complejas que realizan funciones especializadas y conforman los tejidos corporales. Sus componentes básicos son los **aminoácidos (aac)**, de los cuales existen 20 tipos diferentes: 11 “aac no esenciales” y 9 “aac esenciales”, estos últimos no los puede sintetizar el cuerpo. Los **lípidos** se ingieren como triglicéridos que con la participación de una molécula de agua se descomponen en sus elementos constituyentes: 3 ácidos grasos y 1 molécula de glicerol. También hay ácidos grasos esenciales como el omega 3 y el omega 6.

Las vitaminas y los minerales son llamados micronutrientes pues sólo se requiere de cantidades pequeñas pero su presencia es imprescindible. No requieren de transformaciones posteriores tras su ingestión. Las vitaminas realizan funciones muy relevantes en la liberación y aprovechamiento de la energía, además de participar en la construcción de los tejidos corporales. Los minerales (Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe) son imprescindibles para la regulación del balance hídrico y también participan en la producción de energía.

- **Fase de absorción:** Los alimentos entran por la boca para alcanzar, a través de la faringe y el esófago, el estómago donde comienza la digestión. El proceso digestivo continúa en el intestino delgado donde se produce la mayor absorción de nutrientes. La digestión finaliza en el intestino grueso donde se eliminan los compuestos sobrantes formando los residuos. Parte de los nutrientes se almacena: la glucosa en el hígado en forma de **glucógeno**, los ácidos grasos en el tejido adiposo en forma de **triglicéridos** y las proteínas quedan libres en el torrente sanguíneo o se acumulan en el hígado. Para este proceso, y también para la recuperación de estas sustancias, son importantes dos glándulas: el hígado y el páncreas. Ambas segregan sustancias digestivas que facilitan la digestión y absorción de los alimentos, pero tienen otras funciones. El hígado funciona como almacén durante el ayuno, y el páncreas sintetiza dos hormonas: **la insulina y el glucagón**.

La glucosa, principal combustible de las células, requiere de insulina para poder ser aprovechada por las células (a excepción de las neuronas). El incremento de glucosa en sangre proporciona al páncreas la señal de secreción de insulina, que estimula la absorción y utilización de la glucosa por las células y, además, permite la transformación en glucógeno y así el almacenamiento en el hígado y en los músculos. La glucosa que no se exceda los límites de almacenamiento se transforma en ácidos grasos que se almacenan en los adipocitos y en los músculos, proceso que también requiere la presencia de **insulina**.

- **Fase de ayuno:** Cuando se ralentizan y detienen estos procesos de almacenamiento se inicia la fase de ayuno. El requerimiento energético de glucosa por parte de las células hace que el páncreas secrete **glucagón** que permite la transformación del glucógeno en glucosa y también de triglicéridos a ácidos grasos para ser liberados a la circulación

sanguínea. Así el organismo puede reservar la glucosa liberada del hígado para el SNC. Los ácidos grasos se emplean para obtener energía en otros tejidos a falta de glucosa. Este mecanismo de protección es muy ventajoso pues permite reservar la poca glucosa que se puede obtener de otras reacciones para el adecuado funcionamiento del cerebro en situaciones de ayuno prolongado.

4. CONTROL NEUROENDOCRINO DE LA CONDUCTA DE INGESTA

La llegada de señales procedentes de fuera del organismo (entorno social, disponibilidad de alimentos, etc.) y de dentro (sistema gastrointestinal y almacenes de nutrientes) a los circuitos cerebrales que controlan la ingesta indicando un desequilibrio del balance energético provocan el inicio de la ingesta. A su vez, ya avanzada la ingesta, señales procedentes de fuera o de dentro del organismo (sistema digestivo y tejido adiposo) indican que se ha restaurado el balance energético promoviendo el cese de la ingesta. La regulación del balance energético se realiza de una forma más o menos constante a largo plazo, a pesar de las fluctuaciones de la dieta y demanda de energía. En esa regulación participan muchos agentes que a su vez interaccionan entre ellos mediante muchos procesos.

4.1 Señales periféricas que determinan el comienzo de la ingesta

Aquellas que acontecen fuera del SNC y determinan que el cerebro reciba información tanto del medio ambiente externo como del estado interno del cuerpo.

4.1.1. Factores ambientales y sociales

Algunos factores ambientales y sociales que influyen en el inicio de la ingesta son la hora del día, la cantidad de alimento ingerido en la comida anterior y el recuerdo de comidas placenteras.

La disponibilidad de comida determina la implicación de los ritmos circadianos de manera que las diferentes especies han adaptado sus periodos de ingesta y la duración de las mismas a circunstancias críticas del ambiente. En el caso de nuestra especie, donde la presencia de comida es prácticamente permanente (países desarrollados) los ritmos circadianos también influyen en la ingesta (desayuno, comida y cena).

Los ritmos de ingesta y el metabolismo se ajustan según la disponibilidad de recursos energéticos, gracias a las conexiones que desde el núcleo supraquiasmático (NSQ), principal controlador de los ritmos circadianos, alcanzan estructuras hipotalámicas que controlan la ingesta: núcleos paraventricular (PVH), ventromedial (VMH) y lateral del hipotálamo (LH).

Los determinantes sociales pueden ser indicadores importantes del inicio de la ingesta y de la cantidad de alimentos consumidos, pudiéndose decir que los alimentos median las relaciones sociales. Esto puede tener como consecuencia una alteración de los ritmos normales de alimentación y un incremento de las cantidades ingeridas.

4.1.2. Factores sensoriales: El olor y el sabor de los alimentos

Las propiedades sensoriales de la comida influyen en lo que los individuos comen y, sobretodo, en la cantidad. El principal determinante de la cantidad de comida que se ingiere es la percepción subjetiva de ese alimento. La **palatabilidad** se define como el valor hedónico o placentero que proporciona un alimento, y varía en función del momento en el que se realice su valoración. Así, un fenómeno denominado **saciedad sensorial específica (SSE)** consiste en una disminución de la palatabilidad de un alimento después de haberlo ingerido. Parece ser que se debe a la estimulación sensorial y no al proceso de digestión propiamente dicho. Ese efecto puede durar, en condiciones normales, aproximadamente una hora. Posiblemente el olor, gusto, textura y apariencia de los alimentos sean los factores principales para la aparición de este fenómeno.

4.1.3. Factores digestivos I: componentes básicos de los nutrientes, la glucosa y los lípidos

El hecho de que la **glucosa** sea el principal elemento usado por las células para su mantenimiento ha llevado a considerar este componente como la principal señal para que el cerebro inicie o frene la conducta de la ingesta, en función de si los niveles de glucosa son bajos o altos respectivamente. Esta es la idea de la **teoría glucostática** de Mayer (1953). Esta teoría propone la existencia de glucorreceptores en determinadas células del hipotálamo, responsables de iniciar los mecanismos de ajuste para recuperar la homeostasis. Investigaciones posteriores han demostrado que la relación entre niveles de glucosa y conducta de ingesta no son tan directos, pues sólo se aplica esta teoría a incrementos o descensos drásticos en los niveles de glucosa. Pero no se descarta su participación en los procesos de ajuste, pues se ha demostrado la sensibilidad de varias regiones cerebrales implicadas en el control de la ingesta al nivel de azúcar en sangre. Las neuronas glucosensibles más relevantes para el control del metabolismo energético son las localizadas en los núcleos hipotalámicos arcuato (**ARC**), ventromedial (**VMH**) y lateral (**HL**) y el núcleo del tracto solitario (**NTS**) del tronco del cerebro. Además, se distinguen dos tipos de neuronas glucosensibles:

- Las que incrementan su actividad ante niveles de glucosa altos: **GE**
- Las que incrementan su actividad ante niveles de glucosa bajos: **GI**

La localización anatómica de estas estructuras, cerca al tercer ventrículo con mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica, las expone a patrones temporales y cuantitativos de los cambios en los niveles de glucosa extracelular, resultando en diferentes rangos de sensibilidad de estas células.

La glucosa actúa pues sobre núcleos hipotalámicos como señal indicativa de la situación metabólica del organismo, actuando en casos de descensos importantes y falta de glucosa que ponen en riesgo el desarrollo normal de las funciones cerebrales.

Otros elementos propuestos para indicar un inicio o cese de la ingesta son los **lípidos**, que proporcionan una mayor cantidad de energía, característica que plantea que la mayor o menor acumulación de triglicéridos podría regular la ingesta. Su papel no es tan relevante como el de la glucosa, pero se ha demostrado la capacidad de ciertas células para detectar

cambios en la cantidad de energía disponible en el organismo y de promover la respuesta oportuna para regular el balance energético.

Las **proteínas** no han sido tan investigadas en cuanto a su relación con estos mecanismos, pero trabajos recientes han sugerido una posible implicación de algunos aminoácidos en la regulación de la ingesta, como es el caso de la **leucina**.

Por tanto, aunque no se demuestra que sea determinante, la glucosa en mayor proporción, pero también los lípidos y algunos aminoácidos podrían tener funciones de señalización del estado metabólico y energético del organismo.

4.1.4. Factores digestivos II: péptidos gastrointestinales

Son muchos los procesos implicados en el inicio de la conducta de ingesta, y en muchas ocasiones estos procesos son redundantes para sustituirse si alguna de las vías de comunicación falla.

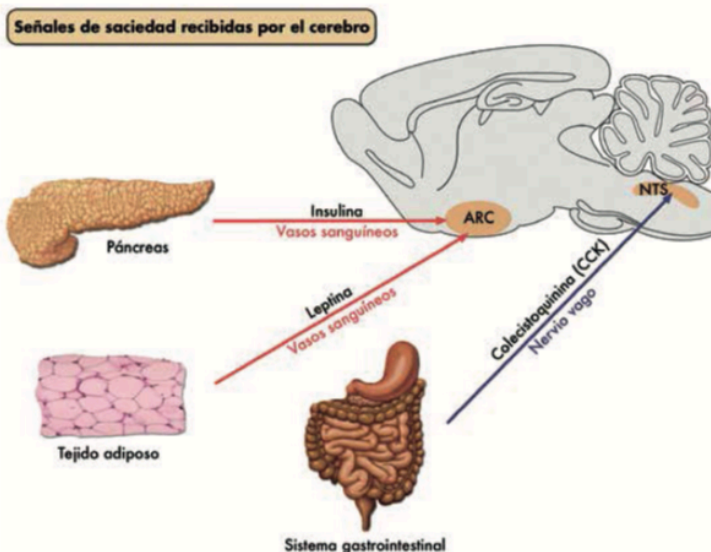
A parte de los nutrientes debía haber otros compuestos capaces de transmitir señales y así iniciar dicha conducta:

- Empezar a comer cuando la demanda de energía es superior a las reservas: **sustancias orexígenas**
- Finalizar la ingesta cuando la demanda energética esté satisfecha: **sustancias anorexígenas**

Se conocen más de 20 hormonas peptídicas diferentes capaces de regular la alimentación, respondiendo a la presencia o ausencia de nutrientes en el sistema digestivo. El péptido más estudiado en relación con el inicio de la ingesta es la **grelina**. Es liberada principalmente por el estómago, aunque también por el páncreas y el cerebro (hipotálamo) en ratas. Se relacionó inicialmente con la regulación de la hormona de crecimiento, pero actualmente se conoce el su potente efecto para desencadenar la ingesta.

Los estudios que comprobaron el efecto de la inyección intraperitoneal (ip) o intracerebroventricular (icv) sugirieron una acción directa en el cerebro de esta hormona peptídica. Trabajos posteriores afirmaron la activación de distintos núcleos hipotalámicos (ARC, PVH, DMH y HL, y NTS), y para completar el mecanismo otros autores estudiaron la

vía de acción comprobando que las señales que enviaba la grelina se transmitían a través del **nervio vago**. Puede que también haya una vía secundaria de acción directa sobre el ARC.



4.2 Señales periféricas que determinan la finalización de la ingesta

El cese de la ingesta se señala mayoritariamente por factores internos, concretamente por señales procedentes del sistema gastrointestinal y del tejido adiposo

mediante hormonas peptídicas. Las más estudiadas han sido la **colecistoquinina (CCK)**, la **insulina** y la **leptina**.

Las investigaciones propusieron inicialmente que esas señales procedían del estómago, pero más tarde se comprobó que el intestino también enviaba señales que contribuyen al cese de la ingesta, de manera que el modelo de mecanismo actual propone una suma de señales procedentes de estómago e intestino.

En 1973 Gibbs y sus colaboradores estudiaron y describieron el efecto de saciedad de la CCK con una función sobre el cese de la ingesta en ratas. Esta hormona es secretada por el intestino delgado y actúa sobre receptores de las terminales periféricas del nervio vago que a su vez transmite esa información al NTS. La CCK se libera ante presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal y responde especialmente al contenido lipídico y proteico de lo ingerido. Afecta a la cantidad y duración de las comidas pero no a su frecuencia.

La propuesta de que los propios niveles y concentraciones de ciertos metabolitos en la sangre eran detectados por el cerebro, en concreto el hipotálamo, influyendo en la demanda de los alimentos, fue clave para considerar que algún tipo de sustancia en enviaba señales al cerebro y participaba así en la regulación de la ingesta y del metabolismo energético. Estas sustancias son la **insulina** y la **leptina**, ambas con la posible función de señalar los niveles de grasa corporales al cerebro. Cumplen con los requisitos para ser consideradas una señal de la adiposidad:

- 1) Circula en proporción a la cantidad total de grasa almacenada
- 2) Participa en la regulación de la ingesta y el metabolismo energético, interactuando directamente en regiones concretas del cerebro que cuentan con receptores específicos, gracias a su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica
- 3) Los cambios en esta sustancia (niveles o actividad) provoca cambios en el metabolismo y en la ingesta afectando así al balance energético

La infusión icv o intravenosa de insulina reduce la ingesta de alimentos mediante su acción sobre el ARC, al que informa sobre los cambios en el flujo local de energía que acontecen en el páncreas, influenciado por la adiposidad del organismo. Parece que la acción de la insulina no es tan crucial como la de la leptina.

Al comprobar que una mutación del gen *ob* provocaba obesidad y diabetes tipo II, y que ese gen codificaba la proteína **leptina**, los investigadores hallaron en la leptina una proteína con una función importante en la regulación del metabolismo energético. La leptina se libera principalmente por los adipocitos, aunque también se secreta en el estómago y posee receptores en núcleos cerebrales, en concreto en el ARC, DMH y VMH.

El ARC (núcleo arcuato) se considera el principal regulador hipotalámico de la ingesta. Está situado en la base del tercer ventrículo donde la barrera hematoencefálica no es tan impermeable, permitiendo la acción de los péptidos sobre este núcleo.

4.3 Señales centrales que controlan el inicio de la ingesta

Estudios en ratas mostraron que el HL y el VMH participaban en la regulación de la ingesta, pues la lesión del HL provocaba anorexia y la estimulación hiperfagia, mientras que en el VMH la lesión provoca hiperfagia y la estimulación el cese de ingesta. Sin embargo, estos estudios no contaron con que la destrucción de una estructura determinada también

Las proyecciones que regulan la ingesta a nivel hipotalámico (rata y ratón) parten del ARC y se dirigen a los LH, DMH, VMH y PVH. Cada núcleo cuenta con un patrón específico de receptores que responden a los diferentes neuropéptidos, así como de los propios péptidos que secretan y los neurotransmisores que liberan.

El ARC tiene la capacidad para responder a los niveles circulantes de los principales péptidos señalizadores del estado metabólico. La activación de diferentes neuronas del ARC y el tipo de péptido que segregan constituyen la vía de comunicación con las neuronas que reciben esas proyecciones. En ese circuito neural los LH y PVH tienen especial protagonismo.

Vía de acción de la leptina y la insulina

Las neuronas del ARC que contienen NPY y PRAG responden a la fase de ayuno, cuando los niveles de leptina e insulina son bajos.

El **PRAG**, también con efectos orexígenos, inhibe la función del receptor de melanocortinas (**MCR**) actuando como agonista del MCR-4. Este receptor parece tener una función importante en la integración de diferentes señales orexígenas y anorexígenas.

[illegible]

- **APF/HL:** formada por el área perifornical (APF) y el hipotálamo lateral (HL). Contiene neuronas que secretan dos grupos de péptidos que responden a las señales orexígenas:
 - la **hormona concentrada de melanina (HCM):** se sintetiza con niveles bajos de leptina y en momentos de restricción alimentaria. Promueve una respuesta orexígena.
 - la **orexina:** se produce en los cuerpos celulares de las neuronas del HL y tiene dos formas: orexina A y orexina B. Ambas participan en la regulación del sueño.
- **PVH:** núcleo paraventricular del hipotálamo. Sus proyecciones tienen un papel relevante en el inicio de la ingesta:
 - El NPY inhibe a las neuronas que expresan hormonas con efectos anorexígenos: hormona corticotropa (CRH), hormona tirotrópica (TRH) y oxitocina.
 - El PRAG ejerce una acción antagonista sobre los receptores del MCR-4 del PVH inhibiendo así estas mismas neuronas, resultando en un efecto orexígeno.

Vías de acción de la grelina

La **grelina** constituye el tercer sistema de péptidos más importante en cuanto a la regulación del inicio de la ingesta, que ejerce sus efectos orexígenos en el hipotálamo, en concreto en el ARC.

Estudios recientes han demostrado que la sección del nervio vago previene los efectos de este péptido en el hipotálamo, y a su vez que la cantidad de grelina que atraviesa la barrera hematoencefálica y que actúa sobre el ARC es mínima. Esto ha llevado a investigar y hallar la existencia de un grupo neuronal cercano al tercer ventrículo que contiene grelina y que proyecta a las estructuras anteriormente mencionadas:

- Las neuronas NPY/PRAG del ARC
- Las neuronas CRH y TRH del PVH

Así, además de la acción directa, aunque de menor intensidad, que ejerce la grelina secretada desde el sistema digestivo sobre el ARC, podría haber dos vías complementarias:

1. Las señales de grelina que llegan al cerebro a través del nervio vago y alcanzan el NTS
2. La acción de la grelina producida en este grupo celular hipotalámico

El objetivo final en cualquiera de las vías es la activación de las neuronas NPY/PRAG del ARC.

En resumen: la señal de inicio de la ingesta parte de las neuronas **NPY/PRAG** del **ARC** activadas por la **grelina** ante la bajada de insulina y leptina. Las proyecciones de las neuronas NPY/PRAG estimula la ingesta por **dos mecanismos**:

1. Activando las neuronas del **APF/HL** que contienen **orexina** y **HCM** con efecto orexígeno
2. El **NPY** y el **PRAG** en el **PVH** frena la acción anorexígena inhibiendo las neuronas que expresan CRH, TRH y oxitocina.

4.4 Señales centrales que controlan el cese de la ingesta

En el ARC hay otro grupo de neuronas en las que se localizan el **péptido proopiomelanocortina (POMC)** y el **transcripto relacionado con la cocaína y la anfetamina (CART)**. Las neuronas **POMC/CART** se activan cuando los niveles de leptina e insulina son elevados secretando la **hormona estimulante de melanocitos (α -MSH)** que ejercen un potente efecto anorexígeno actuando, igual que la PRAG, sobre los **MCR-4**, provocando así el cese de la ingesta y promoviendo el gasto energético. Los receptores MCR-4 están presentes tanto en el PVH como el HL, núcleos que reciben proyecciones de las neuronas POMC/CART del ARC, por lo que la α -MSH actúa en ambas estructuras.

4.5 Integración de las señales de inicio y cese de la ingesta

En el núcleo ARC se encuentran neuronas que responden a los niveles de leptina e insulina y que envían esa información a otros núcleos hipotalámicos para señalar el estado metabólico y energético. Estas neuronas además interaccionan entre sí, pues la activación de las neuronas POMC/CART entre niveles de leptina alto provoca a su vez la inhibición de las neuronas NPY/PRAG, y viceversa. Un reciente descubrimiento ha confirmado la conexión de las neuronas NPY/PRAG con las POMC/CART, que las inhiben mediante el neurotransmisor GABA, que podría estar implicado también en la inhibición de las neuronas NPY/PRAG por parte de las POMC/CART.

También se ha destacado la importancia del sistema de receptores MCR-4 sobre los que actúan tanto la PRAG como la α -MSH. Estos receptores se expresan en grandes cantidades en el PVH y el HL, y el PRAG actúa sobre ellos como antagonista con efecto orexígeno, mientras que la α -MSH actúa como agonista con efecto anorexígeno. Las neuronas sobre las que actúan ambos péptidos son las que expresan CRH, TRH y oxitocina con efecto anorexígeno. Esto ha llevado a algunos autores a considerar este sistema el “corazón” de la regulación hipotalámica de la ingesta.

Que el ARC no sólo envíe proyecciones, sino que también las reciba de los diferentes núcleos hipotalámicos (PVH, HL APF) permite que el ARC esté informado sobre la situación metabólica y que pueda modular continuamente la respuesta del hipotálamo, además de integrar información que proviene de otros centros cerebrales reguladores de otros aspectos implicados en la conducta de alimentación. Además, las proyecciones tanto orexígenas como anorexígenas del ARC alcanzan las mismas estructuras.

Se considera este sistema como un flujo de información que cambia en función de las condiciones ambientales y que se retroalimenta para adaptar la actuación correspondiente. Por tanto, la respuesta que emite el organismo es el resultado del balance entre la activación/inhibición de las neuronas NPY/PRAG y POMC/CART que llega a los núcleos hipotalámicos.

4.6 Participación del NTS en la regulación de la ingesta

Se ha estudiado la posible influencia de algunas estructuras del tronco del encéfalo en la regulación de la ingesta. Estas estructuras forman parte del **complejo dorso vagal** e incluyen el **área postrema**, el **NTS** y el **núcleo motor dorsal del vago (MDV)**. Se les considera partícipes en el control de la ingesta por tres hechos importantes:

1. Cuentan con receptores para la leptina
2. La estimulación de los receptores de melanocortina en la región caudal del tronco encefálico produce efectos significativos sobre la ingesta y el peso corporal
3. La separación quirúrgica del tronco del encéfalo del prosencéfalo, que permite el funcionamiento, pero no la comunicación con el hipotálamo, no imposibilita el control de la cantidad de comida ingerida.

Gran parte de las señales que informan sobre la situación fisiológica del proceso digestivo, como la CCK o la grelina, llegan también al NTS a través del nervio vago. Esta estructura del tronco del encéfalo controla la función gástrica mediante proyecciones al MDV, que a su vez envía eferentes de vuelta al sistema gastrointestinal. Se trata pues de un circuito local para el control del proceso digestivo.

El NTS además recibe información de los núcleos del hipotálamo. Del PVH llegan proyecciones de las neuronas de oxitocina al NTS, cuya activación aumenta la sensibilidad de las neuronas del NTS que controlan las señales de saciedad procedentes del sistema gastrointestinal, provocando un cese de la ingesta. La comunicación entre el NTS y el ARC se lleva a cabo a través del **núcleo parabraquial (PB)**.

Concluyendo, la integración de los circuitos hipotalámicos con los del tronco del encéfalo constituye un sistema de retroalimentación sobre la situación real del metabolismo energético en cada momento.

4.7 Contribución del circuito de recompensa en el control de la alimentación

La palatabilidad de los alimentos es considerada un potente y fundamental desencadenante de la conducta de la ingesta, que depende de la experiencia previa que se tiene de la comida. Esto, a pesar de ser un mecanismo adaptativo muy útil, en las sociedades desarrolladas puede suponer un problema pues predispone a la aparición de la obesidad. El hecho de que la comida sea un reforzador natural ha guiado las investigaciones a comprender la influencia que ese sistema de recompensa ejerce sobre el inicio y mantenimiento de la ingesta.

Son diferentes regiones cerebrales las que están implicadas en el procesamiento sensorial de la comida:

- Áreas sensoriales primarias de la corteza, que reciben información de los receptores sensoriales, a través del NTS y PB, constituyendo así la primera estación de análisis de la información sensorial (vista, olfato y gusto)
- **Núcleo accumbens (Acc)** y **amígdala**, áreas cerebrales implicadas en la recompensa y el refuerzo
- **Corteza orbitofrontal**, implicada en el control del impulso.

El Acc, la amígdala y la corteza orbitofrontal se activan tanto al procesar sabores aversivos como placenteros.

La combinación de estímulos (gusto+olfato) produce también activación de la región orbitofrontal y del Acc, correlacionando esa activación con la percepción del valor hedónico. Esa activación depende de la familiaridad del estímulo y de la forma de presentación del estímulo olfativo (retronasalmente sólo). Los autores concluyeron con estos resultados que en estas regiones se encuentran las zonas de procesamiento sensorial

independiente, así como áreas específicas para la combinación de la estimulación procedente de dos sistemas sensoriales diferentes.

El sistema de recompensa del cerebro cuenta con varias vías, de las cuales la más importante parece ser la **vía mesolímbica**: comienza con las neuronas del **área tegmental ventral del mesencéfalo (ATV)** donde se produce la dopamina que actúa sobre el **Acc** y otras regiones del **estriado (sistema mesolímbico)**. Otra vía es la **mesocortical**, que también se origina en el **ATV** y cuyas proyecciones alcanzan la **corteza prefrontal**. Actualmente muchos estudios establecen una relación determinante entre los circuitos hipotalámicos que controlan la ingesta y estas vías de refuerzo.

A final de la década de los 90 se estudió la liberación de dopamina en función de la ingesta, y su relación con el **fenómeno de saciedad sensorial específica**. Comprobaron que comidas nuevas con altos valores hedónicos generaban un aumento de la liberación de dopamina, y conforme el animal comía disminuía la liberación de este neurotransmisor. Si tras esto se volvía a presentar una comida, sólo se producía un nuevo aumento de dopamina si esa segunda comida era nueva. Si contenía los mismos alimentos que la anterior, no se producía el incremento del neurotransmisor.

Algunos estudios han propuesto una relación directa entre los péptidos relacionados con el control de la ingesta y los centros de recompensa cerebrales: La **grelina (orexígeno)**, además de actuar sobre los núcleos hipotalámicos, puede influir en la actividad dopaminérgica modificando la organización de las aferencias que llegan al **ATV** y incrementando la respuesta electrofisiológica de las células dopaminérgicas del **ATV**. Se han demostrado resultados similares con otros péptidos orexígenos, como las neuronas **NPY/PRAG** cuyas proyecciones llegan hasta el **ATV** pudiendo estar implicadas en la valoración hedónica del alimento.

Lo mismo sucede con los péptidos anorexígenos, pues se han descrito la presencia de receptores para las hormonas peptídicas **leptina** e **insulina** en el **ATV**.

Concluyendo, el **ATV** es sensible a la **leptina**, **insulina** y **grelina**, y la actividad de las **neuronas dopaminérgicas** puede ser modulada por estas señales. Esto permite integrar las señales que indican el estado metabólico y la situación energética del metabolismo con las señales que desencadenan los procesos hedónicos que acompañan a la ingesta.

4.8 Integración de las señales energéticas y de recompensa

Las investigaciones recientes sugieren un circuito neural que integra la información sobre la situación energética con la información correspondiente al valor placentero de la comida, dando como resultado la decisión de que, cuánto y cuándo comer.

Las características sensoriales alcanzan el **NST** del tronco del encéfalo, y desde aquí pasa a las cortezas gustativas primaria y secundaria, esta última situada en la corteza orbitofrontal en la zona cuadolateral. Esas dos cortezas gustativas envían proyecciones al **Acc**, núcleo modulado por la información procedente del **ATV**.

La situación metabólica llega por una parte a los núcleos hipotalámicos (**ARC**, **HL** y **PVH**) y por otra al tronco encefálico, en concreto al complejo dorsovagal que incluye el **NTS**.

La estructura capaz de integrar las dos informaciones parece ser el **HL**:

- Recibe información directa desde el ARC sobre la situación energética, y responde a ella a través de dos poblaciones neurales y sus neuropéptidos: orexígenos y anorexígenos
- Recibe información acerca del valor hedónico de los alimentos desde el ATV y el Acc

El procesamiento de toda esta información en el HL resulta en una señal de respuesta que alcanza los núcleos troncoencefálicos implicados en el control motor de la conducta de alimentación.

El circuito de recompensa puede pues, tener una función relevante en el control de la ingesta, pero no hay acuerdo sobre si los mecanismos correspondientes son los mismos que aquellos propios de la administración de drogas.

4.9 Sistemas de neurotransmisión implicados en la ingesta

Además del sistema dopaminérgico, trabajos realizados en los 70 ponen de manifiesto una relación consistente entre la serotonina y la regulación del hambre y la saciedad. El núcleo encefálico con mayor población de neuronas serotoninérgicas es el núcleo del rafe. Éste proyecta a regiones hipotalámicas como el ARC. Las lesiones del núcleo del rafe o la inhibición de sus neuronas provocan hiperfagia y obesidad en animales, mientras que la administración central de serotonina (o precursores) provoca una pérdida de apetito. Por tanto, la serotonina puede tener una función anorexígena sobre la alimentación.

5. PROGRAMACIÓN DEL CIRCUITO DE LA INGESTA

El correcto funcionamiento de la red cerebral implicada en la regulación de la alimentación requiere que durante su desarrollo las condiciones internas y externas estén dentro de los límites normales. Estas condiciones incluyen la disponibilidad de alimentos o el tipo de dieta.

En 1998 se observó un incremento significativo de los niveles de leptina durante la segunda semana de vida postnatal de ratas que no correlacionaba con una disminución significativa de peso, lo cual sugería que la leptina tuviera alguna función en el desarrollo del cerebro. Posteriormente, en el 2004, Bouret y Simerly mostraron que la leptina funcionaba como factor trófico necesario para el establecimiento de las conexiones hipotalámicas que controlan la ingesta durante un periodo crítico. La administración fuera de ese periodo crítico no normalizaba la densidad de las conexiones.

Vickers y sus colaboradores, en el 2005, mostraron que la administración de leptina en ratas con desnutrición durante la etapa fetal evitaba el desarrollo de la obesidad, hiperinsulinemia e hiperleptinemia, reafirmando el papel de esta hormona en la programación del circuito de la ingesta.

6. TRASTORNOS ALIMENTARIOS

6.1 Por exceso de ingesta: obesidad

En la actualidad la alimentación supone una preocupación social, pues los trastornos alimentarios acompañan al desarrollo de los países y pueden tener graves consecuencias.

La obesidad ha sido catalogada por la OMS como la epidemia del siglo XXI. En 2014, el 13% de la población adulta mundial mayor de 18 años tenía obesidad, y el 39% tenía sobrepeso. Las previsiones futuras son todavía más alarmantes pues todo indica a un incremento en estos porcentajes. Motivo especial de preocupación es el sobrepeso infantil, por lo que se han realizado campañas con el objetivo de inculcar hábitos de alimentación saludable y de tomar medidas en relación con la industria alimentaria.

Las consecuencias de la obesidad para la salud están claramente detectadas y catalogadas en lo que se conoce como el **Síndrome Metabólico (SM)** que incluye trastornos como la diabetes, la obesidad, la hipertensión, la hiperlipemia y la arterioesclerosis.

La obesidad se produce cuando el número de calorías ingeridos supera al número de calorías que gasta la persona, y se debe a dos principales factores:

1. El aumento de alimentos de alto contenido calórico en la dieta, sobre todo azúcares y grasas
2. El decremento de la actividad física, propio de los países en los que la tecnología ha promovido una vida más sedentaria.

6.1.1. El Síndrome Metabólico, la insulinoresistencia y el fenotipo ahorrador

Los estudios han llevado a la conclusión de que el sistema de control de la alimentación, resultado de la evolución de millones de años, se ve forzado a responder en una situación diferente a la situación real en la que evolucionó.

El cambio de la alimentación en los primates antecesores a una dieta carnívora donde no estaba garantizada la presencia de alimento ha favorecido la evolución de un sistema que permita aprovechar al máximo el alimento ingerido garantizando así la supervivencia. Esto resultó en una adaptación de la anatomía y fisiología de los individuos a estas condiciones. Sin embargo, los recientes cambios de costumbres trajeron consigo cambios en la dieta que varió incrementando la cantidad de carbohidratos y la disminución hasta la desaparición de los periodos de hambruna. Estos cambios se han producido en un periodo de tiempo muy corto en función de la evolución lo cual ha imposibilitado la adaptación de los organismos a esta nueva situación.

Parece que la **insulinoresistencia** es el mecanismo desencadenante del SM. Es la principal causa de la diabetes tipo 2 y consiste en un impedimento para que la insulina se una a los receptores de las células, impidiendo el paso de la glucosa. Este impedimento puede ser por el receptor o por la propia insulina. Esto conlleva un incremento de los niveles de glucosa en sangre, que a su vez estimula al hígado para seguir secretando insulina. A largo plazo conlleva una alteración del metabolismo del hígado provocando una acumulación de las grasas en las paredes de las arterias y una consecuente arterioesclerosis e hipertensión. Algunos autores proponen que la insulinoresistencia podría tener una base genética y ser un mecanismo de supervivencia en ambientes hostiles, pues permite una mejor adaptación a condiciones con ausencia de comida y escasa contribución de hidratos de carbono, de manera que este fenómeno se convierte en una ventaja. Esta hipótesis se ve respaldada por la aparición de la diabetes gestacional, que permite al feto disponer de más glucosa durante su desarrollo.

Todas estas características se han venido denominando **fenotipo ahorrador**. La hipótesis del gen ahorrador publicada por Neel en el 1962 propone que esa tendencia a almacenar y aprovechar al máximo la energía de los nutrientes se produzca por una determinación genética cuya expresión fenotípica es la insulinoresistencia. Posteriormente, Hales y Barker en 1992 proponen la **hipótesis del fenotipo ahorrador**, que sugiere que el bajo peso de los niños al nacer incrementa el riesgo de padecer diabetes tipo 2. Estudios posteriores han determinado que la desnutrición durante la gestación provoca alteraciones en las células pancreáticas que secretan insulina, provocando la insulinoresistencia. Otros autores proponen que el bajo peso al nacer depende de una alteración genética que afecte a factores implicados en la regulación de la secreción de insulina en el feto o a la sensibilidad de los tejidos fetales a la acción de la insulina.

Que esto se produzca en un momento crítico del desarrollo y que los efectos sean irreversibles, determina a largo plazo un incremento del riesgo de padecer las enfermedades propias del SM.

La evolución no sólo ha favorecido genética y ambientalmente una predisposición a fortalecer los procesos por los cuales el organismo acumule toda la energía, sino también mecanismos cerebrales que reconocen las comidas con alto valor calórico como placenteras para dotar al organismo de la suficiente motivación para ingerirlos a pesar de tener los almacenes energéticos llenos.

6.1.2. Obesidad y circuito de recompensa

Las razones que juegan a favor de considerar la obesidad un **trastorno adictivo** son las siguientes:

1. Hay una explicación neuroanatómica por la cual la ingesta de alimentos con alto valor hedónico es reforzada, coincidiendo esas estructuras con las responsables del efecto adictivo y recompensante de las drogas.
2. Que los alimentos de alta palatabilidad produzcan liberación de dopamina plantea la cuestión si actúa a través de los mismos mecanismos que las drogas en los circuitos cerebrales relacionados con el refuerzo y la recompensa.
3. Los obesos no son capaces de reducir su ingesta, habiendo una pérdida de control sobre los alimentos debido a sus propiedades reforzantes.

Los primeros estudios (en ratas) al respecto mostraron que el consumo de determinadas sustancias palatables generaba conductas similares a las desencadenadas por las drogas (atracones, abstinencia, búsqueda y sensibilidad cruzada) además de **cambios cerebrales** como la disminución en la unión de la dopamina al receptor D2 en el Acc y en el estriado, y un incremento en la liberación de dopamina y acetilcolina en el Acc. Otros estudios han mostrado que las sustancias dulces (sacarina, azúcar) poseen un mayor poder de recompensa que la cocaína, siendo determinante en este efecto el dulzor, y no el contenido calórico.

Otros datos no apoyan la idea de considerar la obesidad un trastorno adictivo. Aunque el azúcar se podía comportar como una droga, la ganancia de peso se producía cuando el consumo del azúcar se combinaba con alimentos grasos (dieta de cafetería). Además, para que se produzca la ingesta del alimento no es suficiente con la liberación de dopamina

(responsable del efecto reforzante en el consumo de drogas), sino que depende de la actividad de distintos péptidos. Y finalmente, los casos de obesidad que siguen un patrón de atracones de sustancias con alto valor hedónico (característica del trastorno adictivo) son solo una porción del total de los casos, pues otros muchos se producen por una ingesta excesiva de alimentos en general.

El estudio de Wang y sus colaboradores demostró que la disponibilidad de los receptores D2 era significativamente menor en sujetos obesos, y que además correlacionaba negativamente con el IMC. Concluyeron que el incremento de la ingesta y la consecuente obesidad podía ser un mecanismo de compensación a la disminución de dopamina. Sin embargo, en sujetos no obesos también se produce la liberación de dopamina, por lo que es difícil afirmar que esta liberación por sí misma sea la causa de la obesidad.

La investigación reciente ha mostrado, además de la disminución de dopamina, una disminución de la actividad en la corteza prefrontal y, en concreto, en la región orbitofrontal dorsolateral, y en el giro cingulado anterior. Una disfunción de estas regiones resulta en un comportamiento compulsivo, y en concreto en la región orbitofrontal, relacionada con la SSE, una disfunción podría causar una no aparición del efecto saciante tras consumir un elemento.

Concluyendo, la obesidad se fundamentaría en una disminución de dopamina, provocando una disfunción de la corteza prefrontal en su control sobre los circuitos de recompensa generando conducta compulsiva. Esto también afectaría a regiones implicadas en la motivación, emoción/estrés y/o memoria/condicionamiento.

Cabe mencionar que el consumo de drogas, como el tabaco, puede interferir con la conducta de ingesta. La nicotina incrementa el MB y posiblemente el efecto anorexígeno de la leptina mediante la activación de los receptores de acetilcolina en las neuronas POMC/CART del ARC. Esto se traduce en activación de los receptores MCR-4, responsable del efecto anorexígeno.

La dificultad de comparar los mecanismos de la adicción a las drogas y los del control de la alimentación reside en que:

- La investigación respecto a los mecanismos neurohormonales que regulan la ingesta se ha realizado de forma integrada considerando también los procesos fisiológicos del metabolismo energético, mientras que la adicción de las drogas se ha estudiado sólo mediante los mecanismos cerebrales.
- Comer es necesario para sobrevivir y la comida se puede conseguir de forma habitual, criterios que no cumplen las drogas.
- La palatabilidad no es el único factor determinante de la ingesta; las circunstancias sociales, el estrés o la disponibilidad de alimentos también determinan la cantidad de comida a ingerir.

Lo que si se puede afirmar es que:

- Los circuitos que regulan la adicción a las drogas están también implicados en la regulación de la alimentación
- El comportamiento que provoca la adicción a drogas es similar al de algunas personas con obesidad
- La investigación en esta área puede procurar soluciones terapéuticas

Otros factores a tener en cuenta son los factores genéticos, de desarrollo y alteraciones fisiológicas.

6.1.3. Factores genéticos que pueden contribuir al desarrollo de la obesidad

El descubrimiento de la **mutación del gen *ob*** que codifica la **leptina** y que impedía la síntesis de esta hormona dio esperanzas para encontrar un posible tratamiento eficaz. Las familias portadoras de esta mutación presentaban obesidad de aparición temprana por hiperfagia además de otros trastornos endocrinos relacionados con el retraso en la pubertad y una menor secreción de la hormona de crecimiento y de tirotrópina. Sin embargo, esta mutación tiene una incidencia muy baja, por lo que se ha considerado el estudio de otros genes, como las mutaciones del **gen del receptor 4 de la melanocortina (*MCR-4*)** y las del **gen asociado a la obesidad y masa grasa (*FTO*)**.

A diferencia de la mutación del gen de la leptina, los ratones *Mcr4* no presentan otro tipo de trastornos endocrinos. En humanos, esta mutación es más frecuente que la del gen de la leptina: entre el 2 y el 6% de la población, dependiendo del país, podrían ser portadores. De este gen se han detectado numerosas mutaciones, y aunque no todas tienen repercusión en el peso corporal, las que la tienen no provocan un incremento excesivo. La hiperfagia provocada es especialmente significativa cuando la ingesta es de grasas, por lo que en estos sujetos hay que valorar bien la interacción con el entorno alimentario.

La investigación sobre el gen *FTO* es muy reciente. Se ha visto que se expresa ampliamente en varios tejidos, principalmente en el cerebro y en concreto el hipotálamo es la región con mayor expresión de este gen. Existe una relación directa entre la regulación de este gen y la ingesta. En combinación con una afectación del gen *IRX3* parece ser determinante para un incremento en el IMC.

Debido a que los estudios sobre una determinación monogenética no han sido muy concluyentes se sugiere que también puede deberse en un número determinado de casos a una etiología poligénica, actuando sobre procesos fisiológicos relacionados con el metabolismo y la ingesta, de manera que el conjunto provoque la obesidad en distintos grados.

6.1.4. Factores de desarrollo que podrían determinar la aparición de la obesidad

Al igual que los factores evolutivos, los periodos de desarrollo de un organismo son determinantes en el posterior funcionamiento de los sistemas fisiológicos. Ya hemos visto la importancia de la presencia de la leptina en el desarrollo de los circuitos de regulación de la alimentación, pero otros factores como el tipo y la cantidad de nutrientes en la etapa prenatal y durante las épocas tempranas también han sido estudiados para ver su influencia en la posterior aparición de la obesidad.

La influencia del **peso al nacer** se estudio en casos de bajo peso (*Dutch Hunger Winter*, 1944-1945) como en casos de un peso por encima de la media. Se encontró que el efecto del peso al nacer influía en el IMC en un modelo en forma de U: las mujeres con menores o mayores pesos al nacer eran las que presentaban un mayor IMC en la etapa adulta (Curhan et al. 1990). Estos datos resultan congruentes con la hipótesis del fenotipo ahorrador. Algunos autores sugieren que la **malnutrición** durante el desarrollo, ya sea en calidad o

cantidad, provoca una alteración en la “programación” del funcionamiento de los circuitos hipotalámicos en su respuesta a la señalización de los diferentes péptidos.

En definitiva, la obesidad se produce por superar en la ingesta las calorías que el cuerpo gasta. Sin embargo, en la mayoría de los casos se debe a una etiología multifactorial, pues el metabolismo energético depende de muchos factores (genéticos, ambientales, cantidad y calidad), lo que hace que su tratamiento sea muy complejo.

6.1.5. Tratamiento de la obesidad

El descubrimiento de la leptina puso esperanzas en un tratamiento, sin embargo, sólo sería aplicable a las personas que presenten la mutación correspondiente y no es válido para personas cuya obesidad se deba a otras causas. De hecho, se ha encontrado niveles elevados de leptina en estas personas, lo que sugiere que la leptina no esté ejerciendo el efecto saciante característico. Esto ha permitido que los investigadores sugirieran una posible **leptinorresistencia**, una incapacidad en las estructuras hipotalámicas de responder a esta hormona, bien por un fallo en los sistemas transportadores o por la inhibición de las señales intracelulares que regulan la acción de la leptina.

Todos los tratamientos se basan en dieta y ejercicio. Otros métodos también muestran mejoría, como el caso de la cirugía (obesidad mórbida) con cierta eficacia a largo plazo. Se recomienda sobre todo cuando la gravedad de los trastornos asociados ponga en riesgo la vida. Las más utilizadas son:

- **Cerclaje:** situar un anillo que reduce el estómago
- **Derivación gástrica:** unión de una pequeña porción del comienzo del estómago con el intestino delgado aislando así el resto.

Ambos métodos resultan en una menor capacidad del estómago y una consecuente disminución de la ingesta. Tienen una eficacia de un 30% en la disminución de la obesidad, y en el 50% disminuye significativamente el riesgo de padecer diabetes tipo 2.

Los medicamentos no suelen ser la primera opción recomendada, administrándose solo cuando la dieta y el ejercicio no funcionan o cuando la obesidad pone en riesgo a los pacientes, en aquellas personas con un IMC superior a 27-30. Para que un fármaco anorexígeno sea válido debe reducir el peso, tener una buena relación coste beneficio y estar disponible. Son muchos los medicamentos que han sido retirados a posteriori por el riesgo que suponían los efectos secundarios.

Estos medicamentos funcionan actuando sobre tres mecanismos diferentes:

- Producir saciedad y/o disminución del apetito
- Disminución de la absorción de nutrientes
- Aumento del gasto energético

A día de hoy el medicamento autorizado es el **xenical** (p.a. orlistat). Reduce aproximadamente en un 30% la absorción de grasas, y sus efectos secundarios están relacionados con alteraciones gastrointestinales.

En la actualidad los nuevos descubrimientos y la combinación de fármacos que actúen sobre distintas dimensiones de la obesidad parecen ser una posible vía de tratamiento.

6.2 Por restricción de ingesta: Anorexia y Bulimia

Los trastornos por restricción de ingesta persiguen disminuir el peso por debajo de los parámetros determinados como adecuados para la edad, estatura y sexo de una persona. La anorexia y la bulimia, aunque compartan la finalidad de adecuar la imagen corporal a determinados patrones considerados socialmente idóneos, se manifiestan de forma diferente y no reparan en el deterioro que supone para la salud. Aunque la sintomatología es específica en cada uno de estos trastornos, el origen suele ser el mismo: una dieta que se convierte en muy estricta. En el caso de la anorexia llegando a la desnutrición y en la bulimia a una ingesta desequilibrada.

6.2.1. Anorexia nerviosa

Suele aparecer en mujeres adolescentes (95% mujeres) con una prevalencia en torno a un 1%. Es uno de los trastornos mentales con mayor índice de mortalidad, siendo la principal causa de mortalidad el suicidio (4%, mayor que en la población en general).

Su principal síntoma es la restricción excesiva de la alimentación, pero otros son, según el DSM-V: un miedo intenso a engordar, distorsión sobre el reconocimiento de las dimensiones, forma, aspecto y peso del propio cuerpo, y en muchos casos una actividad física excesiva.

La restricción excesiva de la ingesta pone en riesgo el necesario equilibrio energético y provoca alteraciones en distintos sistemas y procesos del organismo: alteraciones en los niveles de electrolitos, pérdida de tejido muscular, problemas gastrointestinales, óseos, cardiovasculares, etc., que pueden llegar a ser incompatibles con la vida.

El origen de la anorexia se ha intentado explicar desde diferentes campos como la genética, la psicología, la sociología o la neurociencia, sin embargo, no hay una explicación científica contundente de por qué la dieta se mantiene y se hace más estricta.

Algunos autores agrupan los factores neurobiológicos que pueden provocar una AN en dos categorías:

- Factores que **predisponen**: factores genéticos, biológicos, psicológicos y socioculturales que incrementan la vulnerabilidad de una persona a padecer este trastorno
- Factores que **desencadenan**: situaciones de estrés que llevan a seguir una dieta que termina causando malnutrición y otras alteraciones neurobiológicas que favorecen el agravamiento del trastorno

Factores condicionantes o de predisposición de la AN

En diversos estudios se ha comprobado que los **factores genéticos** pueden contribuir en más de un **50%** de la varianza de la AN, siendo más frecuente la aparición de esta enfermedad entre familiares. Por ejemplo, la probabilidad de padecer AN cuando una hermana gemela padece este trastorno es significativamente mayor en gemelas monocigóticas que en gemelas dicigóticas. Los estudios más concluyentes que han querido comprobar qué cromosomas y genes contribuyen a este trastorno han relacionado alteraciones en los **cromosomas 1 y 10** con la AN. En el cromosoma 1 se han descrito alteraciones en los genes que codifican los receptores de **serotonina** 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c} y 5-

HT_{2d} que podrían provocar un incremento en la probabilidad de padecer AN. Los estudios que han querido relacionar la genética de los sistemas de leptina o la melanocortina no se han replicado por lo que requieren de más investigación.

A pesar de la demostrada influencia genética hay un acuerdo general en que se debe considerar la etiología poligenética y otros factores además de la herencia.

Los **factores biológicos** estudiados han sido el peso corporal al nacimiento, alteraciones en distintos sistemas fisiológicos, hormonales y de neurotransmisión, el incremento de la actividad física y los rasgos de personalidad. Parece que un mayor peso al nacer, así como tendencias de tasas de peso y crecimiento mayores podrían ser considerados como posibles factores de riesgo. Sin embargo, otros estudios han mostrado que el bajo peso de madres anoréxicas también predispone a sufrir AN a las hijas, por lo que es posible que se unan la predisposición genética con desencadenantes potenciales provocados por el bajo peso al nacer. Por tanto, el alejamiento de los parámetros considerados normales en el **peso de los niños al nacer** (tanto por exceso como por defecto) podría suponer una mayor susceptibilidad a padecer trastornos alimentarios en la etapa adulta. Que sea uno u otro dependería de otros factores genéticos, neuropsicológicos o ambientales.

Es difícil establecer otro parámetro biológico pues cuando la enfermedad se diagnostica ya hay restricción de ingesta y no se puede saber si es causa o consecuencia de la enfermedad. En cuanto a las posibles alteraciones de **procesos fisiológicos y sistemas hormonales** se ha comprobado un volumen cerebral reducido y alteraciones en el metabolismo en las regiones corticales frontal, cingulada, temporal y parietal. Sin embargo, estos parámetros vuelven a valores normales en caso de recuperación del trastorno, por lo que se considera más consecuencia que causa de la AN. En cuanto al sistema cardiovascular se aprecian alteraciones en el ECG como la bradicardia sinusal (35-95%) que parece ser debida a un incremento en el tono vagal y una disminución del IM. A nivel hormonal se observan menores niveles de tiroxina (T4), triiodotironina (T3) y de hormonas sexuales, incremento en los niveles de cortisol y alteraciones de la hormona de crecimiento, provocando retraso en el crecimiento en casos de aparición temprana de la AN. Finalmente, la osteopenia provocada por falta de minerales puede incrementar el riesgo de sufrir fracturas en la etapa adulta.

De los sistemas de neurotransmisión, el más relacionado con la AN ha sido el **sistema serotoninérgico**. La serotonina modula la ingesta, la actividad motora, el estado de ánimo, las conductas obsesivas, el control del impulso y la recompensa, y estos aspectos parecen estar afectados en personas anoréxicas. Además, la alteración de la actividad serotoninérgica no sólo se encuentra en personas que padecen AN, sino también en las que han padecido el trastorno, pero se han recuperado. Otro sistema de neurotransmisión estudiado es el sistema dopaminérgico, relacionado con el valor hedónico del alimento, pues se observa cierta incapacidad para experimentar placer o satisfacción con la comida que permanece, aunque menos intenso, tras la recuperación. Además, el exceso de ejercicio y su consecuente liberación de dopamina desde el núcleo estriado ventral hacia regiones mesolímbicas podrían actuar como reforzadores y mantener la AN. Se ha encontrado disminución de los niveles de dopamina en el LCR y otras alteraciones que

afectan al receptor de dopamina D2 que podrían explicar el déficit del sentimiento de placer con la comida.

En las mujeres que realizan deportes de competición el riesgo de padecer AN aumenta, y en la clínica deportiva se conoce como **“triada de las mujeres atletas”** o **“anorexia atlética”** la combinación de un aporte energético inadecuado, disfunción menstrual y debilitamiento óseo. En estos casos la AN no suele ser un recurso para conseguir un aspecto físico determinado, sino para aumentar el rendimiento deportivo, aunque también cursa con miedo a engordar. Ocurre de forma más cíclica, pues de cara al evento deportivo se manifiesta de forma más consistente la AN, pero pasada la competición el control de la alimentación se vuelve más laxo.

Que el exceso de ejercicio podría estar relacionado con la aparición y/o mantenimiento de la AN se ha explicado desarrollando un modelo en animales conocido como **anorexia basada en actividad (ABA)**, que permite a roedores acceder a comida una hora al día y las 23h restantes estar alojados a una jaula con una rueda de actividad. Los animales pasan mucho tiempo corriendo en la rueda lo que provoca una pérdida de peso significativa. La restricción de la dieta en sí misma no pone en riesgo la supervivencia, pero el incremento del ejercicio si puede llevar a la muerte. Los síntomas que aparecen en estos roedores son paralelos a los de la AN: cese de ciclo menstrual/estral, hipotermia y alteraciones en el ciclo circadiano de sueño-vigilia, por lo que se acepta este modelo como modelo de AN. Este efecto ha sido explicado de diferentes formas:

- El exceso de actividad supone un impulso de búsqueda de alimento ante la disminución de energía
- La actividad tiene efectos reforzantes, implicando por tanto al sistema dopaminérgico
- Podría ser un mecanismo para regular la temperatura corporal

Hacen falta más investigaciones para determinar la razón de que este fenómeno se produzca, sin descartar las tres explicaciones mencionadas.

En cuanto a los **rasgos de personalidad**, el perfeccionismo, la tendencia al aislamiento social, la baja autoestima y una necesidad obsesiva de autocontrol son características comunes a las personas que padecen AN, y suelen persistir aun después de una parcial o total recuperación. Por tanto, se podría considerar que estos rasgos sean factores de vulnerabilidad.

Factores desencadenantes de la AN

Estos factores están relacionados generalmente con el estrés por algún tipo de cambio que exige una mayor responsabilidad en la persona. Al ser un trastorno multifactorial donde los aspectos genéticos, neurobiológicos y psicosociales determinan la aparición y desarrollo de este trastorno, no hay una teoría clara sobre los factores desencadenantes de la AN.

Tratamiento y recuperación

Al no saber la causa biológica exacta por la que se desarrolla la AN, el tratamiento se enfoca a la terapia para cambiar las conductas inadecuadas, basándose en la comprensión

de la propia actuación del/de la paciente. En cuanto a la evaluación de los parámetros que presentan mejoría cuando la enfermedad se ha superado, no hay un consenso:

- Algunos autores han demostrado que las alteraciones neurológicas o psicológicas (ansiedad, obsesión, perfeccionismo) parecen recuperadas una vez superada la AN
- Otros autores demuestran que las disfunciones detectadas en el sistema serotoninérgico o los rasgos de personalidad ansiosa, obsesiva, perfeccionista, etc., permanecen, aunque otras alteraciones neurobiológicas recuperan sus valores normales.

6.2.2. *Bulimia nerviosa*

Consiste en una alteración de la conducta de ingesta que se manifiesta con un desajuste de la dieta. La persona presenta episodios de una ingesta de poca duración, pero de gran cantidad de alimentos, denominados atracones, con una sensación de pérdida de control, seguido de una purga. Su prevalencia es mayor que la de la AN (1-4%), siendo más frecuente en mujeres y con alto porcentaje de mortalidad (3.9%). El objetivo último es la pérdida de peso que no siempre se consigue pues las purgas no son efectivas al 100%. Puede estar acompañado del seguimiento de una dieta menos restrictiva que en el caso de la AN, y su criterio de diagnóstico es que los atracones se produzcan una vez a la semana, de promedio, durante 3 meses (DSM-V).

Varios estudios establecen que factores genéticos específicos pueden determinar la aparición de la BN, pero no muestran resultados tan claros como en el caso de la AN, por lo que se considera una mayor participación del ambiente. Se relacionan las alteraciones del gen del receptor de la serotonina 5-HT_{2g} con la BN por su impulsividad relacionada con una disminución de los niveles de serotonina.

Presenta heterogeneidad en su manifestación. Los rasgos de perfeccionismo, evitación del daño, inestabilidad afectiva e impulsividad, aunque aparecen en la mayoría de los pacientes, difieren en el grado de aparición.

En cuanto a las causas se ha sugerido que la impulsividad y pérdida de control, junto a la disminución del valor de recompensa de los alimentos, podría ser un determinante crítico y que podrían explicarse estas alteraciones desde una disfunción del sistema serotoninérgico. La alteración de la actividad cerebral de regiones que procesan la experiencia placentera de la ingesta (corteza prefrontal, área tegmental ventral o Acc) provoca una disminución de esa sensación de recompensa, que se suple con una ingesta de cantidades mayores de comida. Además, los pacientes con BN presentan menor activación de las redes neurales de la región lateral de la corteza prefrontal y otras áreas relacionadas con la inhibición de la impulsividad, en respuesta a estímulos relacionados y no relacionados con la comida.

Capítulo 5: PSICOBIOLOGÍA DE LAS EMOCIONES

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Qué son las emociones y los sentimientos

Las emociones y los sentimientos se diferencian en que las **emociones** se corresponden con estados fisiológicos/corporales, mientras que los **sentimientos** hacen referencia a las sensaciones subjetivas conscientes debidas a las emociones. Ambas surgen como respuesta a demandas externas o internas y consiguen movilizar al sujeto hacia la acción mediante una serie de cambios psicobiológicos.

Se consideran tres componentes básicos de la emoción, los tres con alto valor adaptativo:

- **Componente fisiológico:** reacciones fisiológicas involuntarias cuya finalidad es preparar al individuo para la acción e informar de los estados emocionales propios a otros sujetos
- **Componente conductual:** acciones cuya finalidad es la satisfacción de la necesidad manifiesta. Pueden ser automático e involuntario (reacción), o resultado de la reflexión y por tanto conducta voluntaria que requiere de la consciencia de las emociones. Para ello es importante la introspección que permite no reaccionar impulsivamente e integrar la acción en un marco referencial de los valores personales y sociales, así como al contexto. Para Damasio (2000), Denton (2009) y Bach (2015) las emociones han sido fundamentales en el desarrollo de la conciencia humana.
- **Componente vivencial:** experiencia subjetiva de la emoción. Es involuntario y depende tanto de la historia filogenética como de la ontogenética. Es privado y puede ser consciente o inconsciente. Este componente requiere un tiempo dedicado a *pensar y reflexionar* sobre lo sentido para poder comprender el significado de ese sentimiento, lo que implica un alto grado de autoconsciencia y procesamiento cognitivo, por lo que probablemente sea específicamente humano. Por ello, este tercer componente no siempre se produce.

Cada componente podría contar con un soporte psicobiológico diferenciado: el componente fisiológico requiere el funcionamiento del sistema subcortical que inicia las respuestas neuroendocrinas; y para los componentes conductuales y vivenciales es necesario el funcionamiento coordinado de estructuras subcorticales y corticales que permiten la acción, cognición y consciencia, especialmente la **corteza prefrontal**.

1.2 La función adaptativa de las emociones y los sentimientos

Los componentes fisiológicos y conductuales de las emociones dan lugar a una respuesta rápida y automática. Proporcionan la capacidad de responder rápidamente a situaciones potencialmente peligrosas para la supervivencia del propio individuo y de la especie.

Para entender la función que tiene la consciencia propia de los sentimientos se ha estudiado el desarrollo ontogenético.

La consciencia de los sentimientos posibilita emprender las acciones necesarias y adecuadas para poder satisfacerlos de forma apropiada, sobre todo en situaciones en las que una acción automática no es adaptativo en el contexto social e interpersonal.

Las emociones tienen por tanto una función comunicadora, fundamental para la supervivencia de la especie, aunque eso requiere entrenamiento y aprendizaje. A pesar de ser universales y surgir de forma espontánea, el acceso al significado emocional de las sensaciones requiere un aprendizaje específico.

En ocasiones las emociones, sentimientos y comportamientos pueden ser desadaptativos e inadecuados, pudiendo dar lugar a un desajuste emocional y/o patologías de diferente intensidad y/o gravedad. También puede contribuir a ello la falta de conexión de la persona con sus propias emociones y sentimientos, a la interpretación desajustada que se dé a los mismos, al manejo inadecuado de la capacidad de autorregulación emocional y/o a la intolerancia a la frustración propia que produce la vida diaria.

1.3 Clasificación de las emociones. ¿Las emociones son específicas y universales?

Darwin, en su libro *La expresión de las emociones* (1872) describe detalladamente cada movimiento facial y corporal que acompaña cada emoción, y postula que la expresión de las emociones es innata y universal. Ekman, siguiendo esa línea, planteó las emociones básicas o primarias, que no son la suma o combinación de varias emociones. La expresión y el reconocimiento de estas emociones primarias es innato y universal, no dependiendo de la cultura. Según Ekman existen seis emociones básicas y universales.

Jack y cols (2014) observaron que algunas expresiones faciales comparten al inicio de su estructuración ciertos movimientos musculares básicos a los que denominan *unidades de acción*. Este descubrimiento les llevó a unificar a las emociones que las comparten, pasando de 6 a cuatro emociones básicas. Sin embargo a día de hoy sigue siendo una polémica activa, pues no se sabe si el dato de Jack y cols es suficiente para igualar estas emociones desde un punto de vista comunicativo o vivencial.

Los datos apuntan a que la activación emocional no es ni totalmente específica ni totalmente inespecífica, y las técnicas de neuroimagen han permitido establecer correlaciones entre diferentes experiencias emocionales y la activación de áreas cerebrales específicas.

2. HISTORIA DEL ESTUDIO PSICOBIOLOGICO DE LAS EMOCIONES

El estudio de las emociones ha variado mucho. En sus inicios fueron estudios introspectivos que analizaban las reacciones físicas asociadas a cada emoción mediante la introspección de los teorizadores, la observación de casos y la reflexión personal. El rechazo de la introspección como método científico cambió el panorama de la investigación respectiva. Hasta hace relativamente poco el interés estaba centrado en la conducta observable y los mecanismos neurobiológicos anatómicos, fisiológicos y hormonales correspondientes, sin atender al significado y valor subjetivo de las emociones. La investigación se realizaba en animales de laboratorios centrándose en emociones observables y fácilmente elicitable (miedo, estrés y ansiedad). A pesar de ser enriquecedora esta aproximación, resulta parcial por no tener en cuenta la función psicológica de las emociones.

En la actualidad, las técnicas de neuroimagen no invasivas permiten estudiar el cerebro humano en vivo y así determinadas emociones: alegría, amor, compasión, tristeza, enfado, etc.

2.1 Primeros estudios sobre la psicobiología de la emoción

Finger (1994) realizó una revisión amplia sobre los primeros estudios de los procesos emocionales:

- Aristóteles pensaba que las emociones son influenciadas por el intelecto, mientras que las pasiones son instintivas y se asocian a procesos corporales “inferiores”
- Willis (1664), siguiendo las hipótesis localizacionistas, buscó la localización cerebral de las emociones e intentó situarlas en el control central de las vísceras
- Jackson (S. XIX) teorizó que la disfuncionalidad emocional se debe a pérdida del control superior sobre centros inferiores. El control superior diferencia a los humanos de los animales. Esta idea influenció mucho a Freud
- Freud distinguía *el ello* (instintos animales, pasiones e instintos), *el yo* (control y ajuste a la realidad de estos instintos y pasiones) y *el superyó* (ajuste a los principios éticos y morales)
- Duchenne (1862) fue uno de los primeros en estudiar la musculatura implicada en la expresión facial y corporal de las emociones, y diferenció la sonrisa falsa de la genuina. Denominó el músculo *cigomático mayor* el “músculo de la alegría”, de contracción voluntaria, mientras que el músculo *orbicular* sólo se contrae con el placer verdadero
- Darwin fue el primer autor con relevancia actual en el estudio psicobiológico de las emociones, seguido por Ekman más recientemente que ha trabajado demostrando la universalidad de las expresiones faciales y su origen biológico, tal y como planteaba Darwin

2.2 Teoría de Darwin sobre la evolución de la emoción

La teoría de Darwin fue una de las primeras aproximaciones sistemáticas en el ámbito de la psicobiología. En su libro *La expresión de las emociones* (1872) intentó describir las expresiones emocionales para poder explicar su origen y desarrollo. Concluyó en la existencia de expresiones faciales universales, lo cual implica tres cuestiones fundamentales:

- Parece haber un origen común
- Las principales “acciones expresivas” son innatas y heredadas
- La expresión o el lenguaje de las emociones sirven al bienestar y supervivencia

El origen de la expresión emocional fue explicado mediante tres principios:

1. **El principio de los hábitos útiles asociados:** los estados de ánimo llevan a acciones complejas cuya finalidad es aliviarlos o satisfacerlos. Un estado de ánimo o sensación tiende a provocar siempre los mismos movimientos o expresiones, aunque ya no tenga la utilidad originaria o si el estado anímico o sensación es débil. El intento de controlar o reprimir estas expresiones no es efectivo en la musculatura menos voluntaria dando lugar a microexpresiones faciales
2. **El principio de la antítesis:** si ante un estado de ánimo se produce otro opuesto, se manifiesta una tendencia involuntaria e imperiosa a realizar movimientos contrapuestos a los primeros.

3. El principio de las acciones directas debidas a la constitución del sistema nervioso, de manera totalmente independiente de la voluntad y, también, hasta cierto punto, del hábito.

Darwin defendía que determinadas respuestas emocionales acompañan a los mismos estados emocionales en todos los miembros de una especie, constituyendo un modo de comunicación denominado *protolenguaje*. Los investigadores que estudian la *inteligencia emocional* parecen apoyarse en esta tesis de Darwin.

La inteligencia emocional nos permite:

1. Conocer las propias emociones
2. Manejar las emociones
3. Motivarse a sí mismo
4. Reconocer las emociones de los demás
5. Establecer relaciones

A partir de la comparación de la expresión emocional entre diferentes especies Darwin elaboró una teoría de la evolución sobre la evolución y el desarrollo de la expresión emocional, cuyos tres principios son:

1. Todos los movimientos expresivos comenzaron a realizarse de forma voluntaria y por la fuerza de la imitación se extendieron a todos los individuos. La expresión de las emociones evolucionó a partir de conductas que indicaban qué haría el animal a continuación.
2. Revelar el estado de la mente no fue la intención pretendida, pero funcionó a modo de señales comunicativas que en caso de ser beneficiosas evolucionarían
3. Algunos movimientos expresivos derivan del intento de impedir o controlar otros movimientos expresivos (llanto y cara de tristeza). Esto explica que la conciencia y la voluntad hayan participado en el desarrollo filogenético de la expresión emocional

Darwin explica la función comunicativa con el ejemplo de las *manifestaciones de amenaza*. La amenaza habría evolucionado de la conducta de agresión y de las primeras conductas de lucha, y el amenazado puede interpretar las señales como una agresión inminente. Aquellos animales que manifestaran su agresividad de forma más efectiva y consiguieran intimidar al contrincante contarían con una ventaja en la supervivencia, de manera que acabó convirtiéndose en un modo de comunicación de las intenciones.

2.3 Teorías fisiológicas: James-Lange y Cannon-Bard

2.3.1. Teorías fisiológicas: James-Lange

No lloramos porque estamos tristes, sino que estamos tristes porque lloramos (James, 1989)
La primera teoría fisiológica de la emoción fue propuesta de forma simultánea por James y Lange (1884). Propusieron que las emociones son respuestas cognitivas a la información que la corteza cerebral percibe de los cambios fisiológicos que tienen lugar en el cuerpo. La experiencia cognitiva de la emoción (los sentimientos) son secundarios a la expresión fisiológica de la emoción. El “objeto de emoción” puede ser interno (recuerdos) o externo (percepciones de diferentes estímulos), y producen emociones diferentes en cada persona

ya que depende del valor subjetivo que tiene cada estímulo para cada persona. Lo que James ha denominado ***sensación emocional*** es equivalente a la definición de **sentimiento**. Esta idea no es incompatible con la teoría del origen fisiológico de las emociones. La experiencia de la emoción tiene una causa general eminentemente fisiológica y se produce después de que la corteza reciba las señales sobre las alteraciones del estado fisiológico. Que el mero recuerdo pueda volver a evocar la misma emoción explicaría lo que ocurre con el recuerdo de los acontecimientos traumáticos y el trastorno de estrés post-traumático.

En resumen, las manifestaciones corporales se producen en primer lugar; si los estados corporales no fueran inmediatos a la percepción, ésta sería meramente cognoscitiva e intelectual; las percepciones se podrían *evaluar y juzgar* pero no sentir.

2.3.2. Teorías fisiológicas: Cannon-Bard

La controversia generada con la teoría fisiológica de James-Lange hizo que Cannon propusiera una teoría alternativa, posteriormente ampliada por Bard, que a día de hoy se conoce como *teoría de Cannon-Bard*. Según esta teoría la experiencia emocional puede tener lugar de forma independiente a la expresión emocional, y las emociones se pueden experimentar aunque no se perciba los cambios fisiológicos asociados a ellas. Señalan que no hay una correlación fiable entre la experiencia de una emoción y el estado fisiológico del cuerpo.

Los estímulos tienen dos efectos diferentes e independientes: por un lado, el estímulo percibido por la corteza cerebral provoca el sentimiento, y por otro activa cambios corporales estimulando el sistema neurovegetativo y somático. Por tanto, la experiencia emocional y su expresión son procesos paralelos sin relación causal directa. Estos autores propusieron el hipotálamo, informado desde el tálamo, como estructura coordinadora de las respuestas emocionales. Pueden ser activados de forma directa (sentidos) e indirecta (proyecciones corticales), y aportan las órdenes motoras y la información necesaria para la valoración cognitiva de esas órdenes.

Según esta teoría, mediante una decisión cognitiva se puede iniciar o modificar una respuesta emocional, influyendo sobre la percepción cognitiva del acontecimiento.

Hans Selye (1974), que se ha dedicado a estudiar la respuesta de estrés, propone que podemos adaptarnos sin sufrimiento al estrés de la vida diaria, buscando estar en consonancia con los propios valores, meditando y conectando con nuestras emociones.

El hecho de que la percepción del propio estado corporal influya en la interpretación del estado psicológico apoya en cierto grado la teoría de James-Lange, pero también la cuestiona pues el estado mental también influye sobre el estado corporal. Así pues, estas dos teorías expuestas pueden considerarse compatibles y complementarias.

A raíz de estos datos han sido realizados estudios para contrastar la *hipótesis de la retroalimentación facial de las emociones* (poner cara de felicidad o bienestar puede ayudarnos a sentirnos mejor):

- Rutledge y Hupka (1985) confirmaron en su estudio esta *hipótesis de la retroalimentación facial de las emociones* y con ello la influencia de la percepción del estado corporal sobre la sensación emocional

- Kleinke y cols (1998) también confirmaron la hipótesis y además comprobaron que estos efectos eran mayores en los participantes que tenían un alto grado de autoconciencia
- Capella (1993) aplicó la teoría al contexto interpersonal con su *hipótesis de la retroalimentación facial interpersonal*, según la cual el tono hedónico facial que un sujeto muestra imitando a otro puede influir en el afecto que el primero pueda sentir hacia aquel que imita.

Estos trabajos exponen que la decisión consciente de tener una determinada actitud hacia lo que acontece, puede modificar el modo en que reacciona todo el organismo y, al mismo tiempo, influir en cómo nos sentimos con nosotros y nuestro entorno material e interpersonal.

A favor de la teoría de James-Lange está el argumento de los fármacos betabloqueantes que disminuyen los síntomas de la ansiedad afectando al sistema nervioso periférico, y consiguen así disminuir la percepción de la ansiedad.

James limitaba su teoría a las cuatro emociones implicadas en la supervivencia de la especie: miedo, alegría, rabia y tristeza. Estas emociones necesitan un mecanismo más rápido para poner en marcha los comportamientos asociados, y probablemente la percepción posterior del estado emocional o sentimiento es menos importante para salvar la vida, pero sí para el aprendizaje de la experiencia. El error en esta teoría está en considerar los cambios físicos anteriores y siempre causantes de los estados mentales, y que la experiencia emocional ocurre igual en todas las emociones y circunstancias.



2.4 Primeras aportaciones neuroanatómicas

2.4.1. Aportaciones de Cannon-Bard

Cannon (1927) y Bard (1928) realizaron los primeros trabajos encaminados a estudiar las estructuras neurales de las emociones.

En la década de 1920, Cannon señalaba que una emoción intensa desencadena una reacción de emergencia que puede tomar dos caminos: *lucha* o *huida*. Estas respuestas están mediadas por el SN simpático y son inespecíficas, no informan a la corteza de la naturaleza del suceso emocional (experiencia y expresión emocional son procesos paralelos). Las estructuras mediadoras que regulan los signos periféricos de la emoción serían el hipotálamo y el tálamo, según encontraron en experimentos en gatos.

La información sensorial, tras alcanzar el tálamo, se bifurca en dos posibles vías:

- Vía cortical: **sentimiento**
- Hipotálamo: reacción fisiológica

En un intento de unificar estos dos aspectos sugirió que las **estructuras subcorticales** son responsables de las expresiones emocionales más primitivas y de la activación de los cambios autonómicos, mientras que el **diencéfalo** era esencial para las sensaciones simples y para activar la corteza para la apreciación consciente de las emociones.

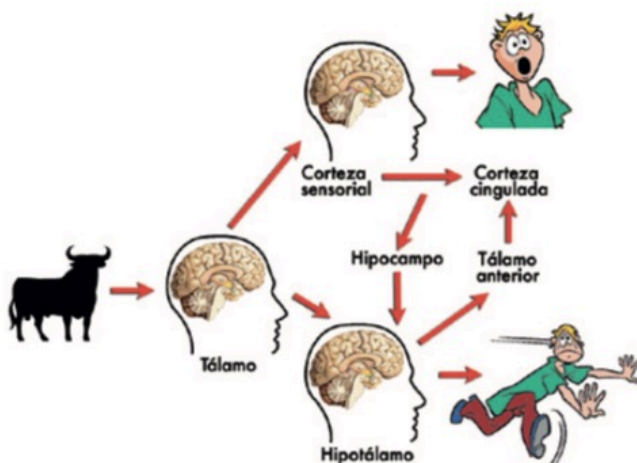
Esta primera teoría sirve de base para varios planteamientos actuales, y los trabajos de Cannon y Bard fueron complementados por **Walter Hess** (1932) que ganó el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1949 gracias a su estudio en gatos: según qué región hipotalámica se estimulaba, los gatos mostraban furia, ataque o defensa (miedo).

2.4.2. El descubrimiento del sistema límbico

Aunque fueron claves los estudios de Cannon, Bard y Hess para entender la importancia del hipotálamo en la expresión de la emoción, el antecedente de estos hallazgos es Christfried Jakob (1907, 1911, 1913), quien realizó una descripción anatómico de las estructuras implicadas en el control de las emociones. Es el antecedente más directo (y desconocido) del *circuito de Papez* (James Papez, 1937). Papez hipotetizó que el hipocampo, el giro cingulado, el hipotálamo, el núcleo talámico anterior y las interconexiones entre estas estructuras constituían el mecanismo central de la emoción. También diferenciaba las

estructuras de la expresión emocional más primitiva de la experiencia emocional subjetiva (estructuras corticales).

La estimulación sensorial provoca de forma directa una respuesta fisiológica o se dirige a la corteza cingulada a través de la parte anterior del tálamo, donde se realiza la integración de la información proveniente de ambas vías dando lugar al sentimiento, para



finalmente alcanzar al hipotálamo mediante el hipocampo para producir las reacciones corporales.

La acción ejercida por las estructuras subcorticales da lugar a la expresión de los estados emocionales, y la acción de dichas estructuras sobre la corteza cingulada permite la experiencia emocional o sentimiento.

2.4.3. La descripción del síndrome de Klüver-Bucy

En el mismo periodo de tiempo que el desarrollo de la teoría de Papez, Klüver y Bucy (1939) encontraron una alteración en el comportamiento de monos tras extirparles los lóbulos temporales anteriores. Se puso el nombre de *síndrome de Klüver-Bucy* a ese patrón de comportamiento consistente en una ingestión indiscriminada, un aumento de la actividad sexual, una tendencia a explorar objetos conocidos repetitivamente con la boca y una ausencia total del miedo. Esto muestra que la información periférica no es suficiente para generar una respuesta emocional integrada. Además, la estructura dañada era la amígdala, lo que permitió la conclusión de que el complejo amigdalino podría ser el centro en el que confluyen factores periféricos y centrales para generar la experiencia emocional integrada, al menos en el caso del miedo.

2.4.4. La función de la corteza prefrontal

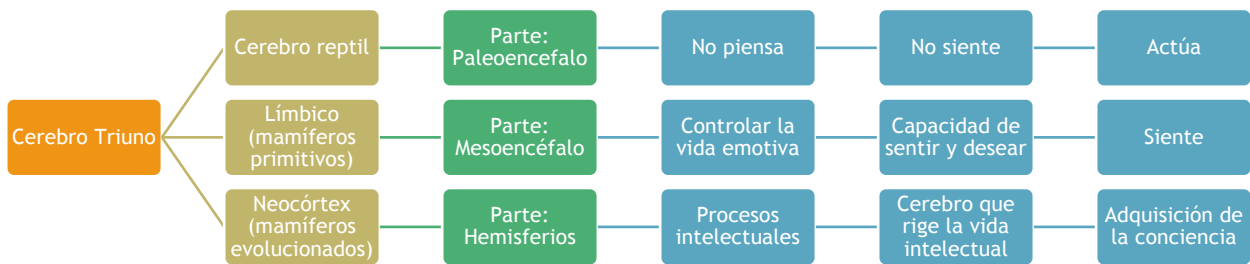
En 1935 Jacobsen encontró en sus experimentos que tras escindir el lóbulo frontal a chimpancés, éstos cambiaban su comportamiento. El interés en aprovechar esta manipulación, la lobotomía prefrontal, con fines terapéuticos le otorgó el premio Nobel de Fisiología o Medicina a Moniz en 1949.

2.4.5. La hipótesis de cerebro triuno de MacLean

En 1950 MacLean propuso la existencia de un conjunto de estructuras neuronales que funcionan como sistema procesando la información emocional, y cuya interacción está mediada por el **sistema límbico** o **cerebro de mamífero**. Éste se encuentra en la frontera entre el cerebro más primitivo y el cerebro más evolucionado, permitiéndole cumplir con su función integradora.

Esta hipótesis se inscribe dentro de una teoría más amplia: la **hipótesis del cerebro triple o triuno**. Según esta teoría, el cerebro humano es el resultado de tres grandes etapas de evolución, de manera que en los mamíferos superiores existe una jerarquía de tres cerebros en uno:

- El cerebro filogenéticamente más primitivo es el **cerebro reptiliano** o **paleoencéfalo**, que comprende el tronco del encéfalo y regula la supervivencia del organismo
- El **cerebro mamífero** comprende el sistema límbico y es el siguiente en la escala filogenética. Regula los estados emocionales del organismo.
- El **cerebro neomamífero** formado por la neocorteza incluye los sistemas cognitivos superiores.



2.4.6. Primeras propuestas integradoras: Aportaciones de Schachter y Singer y de Arnold

Los últimos datos y conclusiones ha centrado el estudio anatómico de las emociones sobre la función del complejo amigdalino, el tálamo, el hipotálamo y la corteza prefrontal. Estas estructuras corticales y subcorticales probablemente sustenten los diferentes aspectos, dimensiones y momentos de la conducta emocional actuando de forma paralela.

Según la **teoría de la activación cognitiva** propuesta por Schachter y Singer (1962), la emoción se produce por una activación fisiológica inespecífica y por la valoración cognitiva de la situación. La corteza cerebral *traduce* activamente las señales periféricas inespecíficas en sentimientos específicos, de manera que *crea una respuesta cognitiva* a esa información periférica de manera consecuente con las expectativas del individuo y el contexto social. Estos autores realizaron un experimento en el cual inyectaron adrenalina a grupos de humanos. A algunos se les informaba de los efectos secundarios y a otros no, y a todos se les expuso posteriormente a situaciones molestas o divertidas. Los individuos que no fueron informados de los efectos secundarios percibieron su excitación como una respuesta emocional. Los autores dedujeron que la interpretación del estado emocional se realiza en función de la información disponible acerca de la situación, resaltando así la importancia de la **interpretación cognitiva** en la experiencia emocional.

En los años 60, Magda Arnold propuso que la evaluación del significado del estímulo es esencial para generar una respuesta emocional o un sentimiento emocional. Posteriormente, esas evaluaciones determinan la acción del sujeto. La emoción es consecuencia de la evaluación inconsciente del potencial dañino o beneficioso de una situación, mientras que el sentimiento es consecuencia de la reflexión consciente de esa valoración. El sentimiento es por tanto una tendencia a responder de una determinada manera que se conforma con la experiencia, pudiendo ser modificada y remodelada. Según esta **teoría de la valoración** se puede tener respuestas emocionales a estímulos subliminales, y las emociones pueden tener su propia lógica.

3. APORTACIONES ACTUALES AL ESTUDIO PSICOBIOLOGICO DE LAS EMOCIONES

Las técnicas de neuroimagen funcional (resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones) han permitido el estudio del cerebro humano *in vivo* aplicándolas a distintos contextos experimentos.

3.1 Neuroanatomía de las emociones

3.1.1. Función de la Corteza Prefrontal

Los primeros en adjudicarle a los lóbulos frontales un papel en la emoción humana y en proponer que las funciones intelectuales residían en esta zona fueron Gall, Spurzheim y Broca.

Las principales estructuras prefrontales implicadas en el procesamiento emocional son la **corteza prefrontal ventromedial (CPFvm)**, la **corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl)** y la **corteza cingulada anterior (CCA)**.

La corteza prefrontal ventromedial y orbitofrontal

La CPFvm envía conexiones a áreas:

- Subcorticales: hipotálamo lateral, formación del hipocampo y amígdala
- Corticales: corteza temporal, corteza cingulada y corteza prefrontal dorsolateral

Y recibe información de: área tegmental ventral, amígdala, sistema olfatorio, tálamo dorsomedial, corteza temporal y diversas regiones de la corteza frontal

Este flujo de conexiones proporcionan información sobre el medio estimular y sobre la propia planificación y organización de una acción concreta, situando la CPFvm en la **confluencia neuroanatómica** más adecuada para influir sobre diversos mecanismos fisiológicos, conductuales y cognitivos relacionados con la emoción y las acciones asociadas.

La historia de su estudio se remonta a 1848 con la lesión de Phineas Gage que tuvieron como consecuencia cambios drásticos en su personalidad.

El primer autor en publicar y sacar conclusiones de este caso fue Harlow (1848 y 1868), que consideró que los lóbulos frontales se encargaban de los procesos relacionados con las emociones, la personalidad y las funciones ejecutivas en general. Los trabajos de Harlow confirmaban la idea de que las lesiones de la corteza prefrontal afectaban a las facultades emocionales en humanos.

Posteriormente, el equipo de Antonio Damasio volvió a estudiar en 1994 este caso, sugiriendo que la lesión no sólo afectó el lóbulo frontal izquierdo sino también la conexión de este lóbulo con el hemisferio derecho del cerebro. Situaron la lesión en una parte concreta del lóbulo frontal: la CPFvm, explicando así la **pérdida de la capacidad cognitiva y del manejo de las emociones**.

Recientemente, Ratiu y cols., en 2004, realizaron otra reconstrucción del accidente y circunscribieron los daños cerebrales de Gage al lóbulo frontal izquierdo.

Damasio y su equipo continuaron estudiando la función de la CPFvm llegando a la conclusión de que una lesión en esta zona resultaba en dificultades para la **toma de decisiones** por la no conciencia de las consecuencias emocionales de las acciones y la ausencia de preferencia emocionales, pudiendo dar lugar a decisiones perjudiciales, independientemente de que la inteligencia esté intacta. A raíz de estos estudios supusieron que los procesos emocionales no sólo interfieren con los racionales, sino que son fundamentales para la toma de decisiones en todos los ámbitos de la vida. Esta conclusión es compartida por otros autores, ya que la CPFvm parece tener una función importante en

la **integración de la información** con un alto valor de **adaptación** al contexto en el proceso de **toma de decisiones**.

Estas consecuencias también se encuentran en otras estructuras lesionadas, como la CPFdl, la CC o la amígdala, que cursan con imposibilidad de experimentar las emociones y de generar las respuestas acordes a las mismas.

Redolar consideró en 2015 la división de esta área en dos partes bien diferenciadas:

- Zona lateral: corteza orbitofrontal lateral
- Zona medial: **CPFvm**

Las hipótesis sobre la función de la CPFvm se confirmaron en 2007 con el trabajo publicado por Koenigs y cols.: presentaron tres escenarios hipotéticos a tres grupos de sujetos humanos experimentales:

- Escenarios:
 - Escenario normal crente de cualquier implicación moral
 - Escenario con contenido moral impersonal
 - Escenario moral personal
- Participantes:
 - Individuos sin lesión cerebral
 - Individuos con lesión en la CPFvm
 - Individuos con lesión en otras regiones cerebrales que no intervienen en el procesamiento emocional

Encontraron que los participantes con lesiones en la CPFvm mostraron una tendencia más acusada a tomar una decisión racional, sin importarles la carga emocional del conflicto moral, dejándose guiar exclusivamente por un criterio de utilidad.

Hay que tener en cuenta que las consecuencias de los daños en la corteza prefrontal difieren según la edad:

- Si se produce en edades tempranas conllevan una falta de sensibilidad a las consecuencias probables de la conducta y un deterioro significativo en la capacidad de razonamiento social y moral
- Si se produce en etapas más tardías los individuos son capaces de llevar a cabo juicios sociales y morales, aunque no puedan llevarlos a cabo en sus propias vidas

Esto sugiere que una buena estructuración temprana de esta corteza actúa positivamente a pesar de posibles lesiones posteriores.

La corteza prefrontal dorsolateral

La CPFdl, localizada en las áreas 9 y 46 de Brodmann, conecta de forma recíproca con: corteza parietal posterior, surco temporal superior, ganglios basales y corteza cingulada. Permite mantener y manipular activamente de forma temporal una pequeña cantidad de información (memoria de trabajo) aportando un sentido de continuidad a lo largo del tiempo e integrando la experiencia inmediata consciente con el presente psicológico. Así, limita el procesamiento a la información necesaria para las funciones ejecutivas dirigidas conscientemente.

Además tiene una función muy relevante en la toma de decisiones: inicia el discernimiento entre factores racionales y emocionales; e integra la información emocional y la contextual.

Los resultados obtenidos en el contexto del *juego del ultimátum* muestran que la CPFdl derecha se encuentra implicada en aportar carga emocional que conlleva la situación, de manera que los individuos cuya CPFdl derecha haya sido inactivada presentan menor probabilidad de rechazar las ofertas injustas, a pesar de ser conscientes de que lo son.

El juicio de moralidad de una acción implica aspectos muy complejos e individuales relacionados con las creencias, intenciones y razonamientos vinculados al estado mental de cada persona. Al respecto, Young y cols. (2010) mostraron que la inactivación de la unión temporoparietal del hemisferio derecho reduce el papel de las creencias individuales al evaluar una situación con contenido moral.

La corteza cingulada anterior

La CCA, parte frontal de la circunvolución del cíngulo, es un área cortical perteneciente al sistema límbico, del cual recibe y envía proyecciones, además de conectar recíprocamente con la corteza frontal.

En esta zona confluyen los procesos atencionales y mnésicos, además de la información emocional. Tiene una función relevante en diversas funciones cognitivas, como la evaluación y la implementación de estrategias, la memoria de trabajo y la elección de respuestas adecuadas tras verificar información.

Las conexiones bidireccionales con los lóbulos frontales vinculan la CCA con la toma de decisiones, considerándola un área de nexo anatómico entre los procesos funcionales de la toma de decisiones, las emociones y la memoria.

En 2004, Green y cols. Mostraron que cuando en una toma de decisiones la utilidad de una decisión entra en conflicto con el componente emocional, se activa la CCA.

3.1.2. Función de la corteza de la ínsula

Situada en la parte interna de la corteza, entre ambos hemisferios en la fisura lateral. Recibe información talámica sobre sensibilidad y dolor visceral, además de otras sensaciones viscerales presentes en estados emocionales, e integra información cognitiva, afectiva, sensorial y autonómica. Posibilita la **conciencia de los procesos emocionales y la producción de sentimientos**.

Belfi y cols. (2015) revisaron las funciones de la ínsula en los procesos emocionales y señalan su implicación en estados emocionales de tristeza, angustia y asco, además de relacionarla con otras emociones tanto de valencia positiva como negativa y procesos emocionales interpersonales como la empatía, el rechazo social y la valoración social.

Participa en los procesos emocionales mediante la **interocepción y la percepción de los estados emocionales**, influyendo así a su vez en la **toma de decisiones**.

Lesiones en la ínsula y otras áreas que participan en la toma de decisiones provocan que esas decisiones sean inadecuadas y arriesgadas en tareas que implican incertidumbre y riesgo.

Hogeveen y cols. (2016) muestran que el grado del daño en la región anterior de la ínsula predice el grado de **alexitimia** (incapacidad para identificar y expresar las emociones propias), poniendo de manifiesto la implicación en la activación emocional. El trastorno de la alexitimia puede ser resultado de daños en la percepción y conciencia de los estados corporales internos, procesos importantes para la activación emocional.

En 2013 Damasio comprobó mediante PET que ante un sentimiento de tristeza, la ínsula era el área que mostraba tener más actividad. Aunque en un momento consideraron la corteza insular necesaria y suficiente como sustrato de los sentimientos humanos, posteriormente reconocieron su equivocación al comprobar un caso de lesión bilateral en la corteza insular por una encefalitis herpética donde los sentimientos se encontraban intactos. Ampliaron su hipótesis a que otras estructuras y órganos corporales transmiten por diferentes rutas la información hacia la corteza insular y hacia otras regiones implicadas en este proceso.

3.1.3. Función de la amígdala

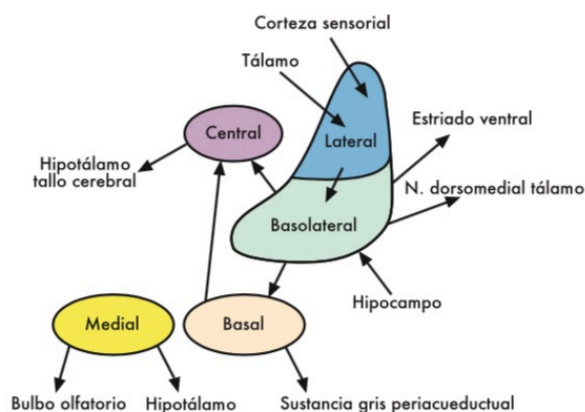
Estructura subcortical situada en el interior del lóbulo temporal medial que:

- Envía información al hipotálamo y al tronco del encéfalo desencadenando los componentes conductuales, neurovegetativos y endocrinos de las emociones
- Proyecta a la corteza sensorial, corteza frontal y a la formación hipocampal
- Recibe información sensorial del tálamo, corteza sensorial, corteza de asociación y de la formación hipocampal

La amígdala madura en etapas muy tempranas del desarrollo ontogenético y filogenético, mientras que la corteza prefrontal lo hace más tarde, lo que explica que el **aprendizaje emocional inconsciente** (amígdala) tenga lugar en épocas tempranas de la vida, y la **autorregulación y consciencia** tengan un desarrollo más tardío, implicando un proceso de maduración y aprendizaje. Cuando este aprendizaje no se produce aparecen diferentes patologías.

Además de la importancia de esta estructura en el procesamiento y expresión del miedo, Bonnet y cols. (2015) señalan que también interviene en otros procesos emocionales, mostrando con técnicas de neuroimagen que se activa con la presentación de estímulos de valencia positiva y emocionalmente intensos. Estos resultados refuerzan la hipótesis de la función de esta estructura en la percepción de la intensidad estimular.

Divisiones y conexiones de la amígdala



La amígdala está formada por diferentes subnúcleos, que en base a sus conexiones con distintas regiones encefálicas y su funcionalidad se pueden dividir de la siguiente manera:

- **Núcleos mediales:** reciben aferencias del bulbo olfatorio principal y accesorio (conducta reproductora) y envían eferencias a la corteza olfativa y al hipotálamo
- **Núcleos basolaterales:** profusamente conectados con el tálamo y áreas corticales: CPFvm y corteza de asociación del lóbulo temporal anterior
- **Núcleos centrales:** conectados con el hipotálamo y estructuras del tronco del encéfalo (NTS y núcleo parabranchial) que participan en el procesamiento de información sensorial visceral.

Fossati (2012) señala que las consecuencias funcionales de estas conexiones recíprocas no están totalmente aclaradas, pero hay datos que aportan significado funcional a ellas. Uno de esos datos es el estudio de la función de la amígdala en el condicionamiento del miedo y en la detección de estímulos amenazantes. Feinstein y cols. (2011) demostraron que personas con daños en la amígdala presentaban una menor respuesta y experiencia de miedo.

La capacidad de detectar estímulos aversivos es de gran importancia adaptativa, y el núcleo de la amígdala se ha conservado a lo largo de las especies.

LeDoux comenzó a investigar el procesamiento del significado emocional de los estímulos y centraba sus trabajos en el **miedo condicionado**, que consideró un buen modelo para el estudio del miedo ya que las vías son semejantes en mamíferos y animales invertebrados, pudiendo así extrapolar los hallazgos a los humanos. Este autor encontró que el aprendizaje condicional del miedo depende de la amígdala, y cuando ésta se lesiona, no se produce, mientras que sí se produce tras lesiones de estructuras corticales e incluso talámicas (1994). Este hallazgo le llevó a proponer un sistema de memoria independiente de los sistemas cognitivos y del hipocampo que recoge la historia filogenética y ontogenética, y a considerar la amígdala como estructura central para el desarrollo del miedo.

Más recientemente, en el 2015, LeDoux se corrigió a sí mismo al comprobar que las respuestas corporales tenían lugar incluso si la persona no era consciente del estímulo amenazante y por tanto no experimentaba el sentimiento consciente de “miedo”. La amígdala es por tanto necesaria para detectar y responder a los estímulos amenazantes, pero no para “sentir miedo”. El miedo consciente es resultado de sistemas cognitivos neocorticales que operan en paralelo con la amígdala.

Otros estudios han mostrado que la amígdala también se activa con otras respuestas emocionales con valencia negativa (enfado o tristeza), pero sobre todo que también se activa con estímulos con valencia positiva, siendo esa activación además mayor.

Sander y cols. (2003) propusieron que la amígdala pone en marcha procesos evaluativos sobre la relevancia de un estímulo concreto, en función de los objetivos, necesidades, motivaciones, etc. de una persona, variando en función del estado de esa persona.

Según Miller y Cohen (2001) esta hipótesis se ve avalada por las conexiones recíprocas de la amígdala y la corteza prefrontal orbital lateral y medial, y Fossati (2012) señala que la activación es modulada por el estado de ánimo, las características de personalidad, la herencia y el sexo.

Algunos datos que se pueden integrar de forma coherente con los expuestos sobre la amígdala son:

- Ochsner y Gross (2005): la corteza lateral prefrontal está relacionada con el control cognitivo de la emoción. La CPFdl y la CPFvl definen prioridades en función de los objetivos controlando las respuestas de las regiones prefrontales mediales y de la amígdala. Disfunciones en estos procesos de autorregulación pueden provocar problemas de autocontrol de los impulsos, rumiación y dificultades en las elecciones relevantes
- Roy y cols. (2012): la CPFm participa en la función de la memoria autobiográfica, en la extinción del miedo, y en la valoración de diferentes situaciones. Estas funciones demuestran y explican la complejidad de la respuesta emocional, ya que en ella confluyen factores: filogenéticos, ontogenéticos, situacionales, cognitivos, de valores y de objetivos. Esto requiere una interconexión muy elaborada de las diferentes zonas de la corteza prefrontal y de ésta con la amígdala.

3.2 Vías de procesamiento de las emociones

LeDoux describe dos vías a través de las cuales llega información sensorial que advierte de un peligro a la amígdala:

- **Vía lenta:** cortical, también llamada *ruta alta del miedo*
- **Vía rápida:** talámica, también llamada *ruta baja del miedo*

La idea de las dos vías fue avanzada por otros autores, pero fue LeDoux quien aportó los datos experimentales y especificó las rutas y estructuras, relacionándolas con el valor adaptativo.

La información visual sobre el estímulo entra por los nervios ópticos (tractos ópticos a partir del quiasma) y llega a los núcleos geniculados laterales en la región del tálamo, donde se procesa la información visual y desde ahí se manda a dos estructuras al mismo tiempo:

- A la **amígdala** que, basándose en el aprendizaje de experiencias anteriores, envía la información al hipotálamo donde se desencadena la respuesta de defensa/huida para preparar al organismo para una acción rápida pero poco precisa
- A la **corteza visual** que, basándose en el procesamiento del estímulo, lo compara con experiencias y aprendizajes pasados, la valoración del contexto, etc., y desencadena una respuesta adaptada a la situación, más lenta pero más precisa.

El hecho de tener un circuito neuroanatómico y fisiológico de respuesta rápido constituye una clara ventaja adaptativa, aumentando la posibilidad de supervivencia.

La vía lenta sirve para evaluar el estímulo mediante una valoración contextualizada y así valorar la respuesta emocional. Se trata pues, de dos sistemas independientes pero interrelacionados, que lejos de ser antagónicos son **complementarios**.

A nivel psicológico permite comprender por qué las personas reaccionan de forma diferente a los estímulos potencialmente peligrosos, según tengan más *entrenada* la vía rápida o la lenta. El procesamiento *rápido* es básicamente inconsciente, mientras que el *lento* permite la integración entre la reacción emocional, el aprendizaje, las experiencias previas y la adecuación de las reacciones a las circunstancias.

Los trabajos de LeDoux aportan mayor comprensión del funcionamiento del cerebro y avalan la existencia del procesamiento inconsciente de informaciones ontogenética y filogenéticamente relevantes.

Este autor considera que la amígdala está involucrada en la respuesta defensiva, y que el *sentimiento* de miedo sólo se experimenta cuando esa respuesta es percibida y observada e interpretada por la consciencia. Por tanto la experiencia de la emoción tiene que ver con los mecanismos de la consciencia, incluyendo la introspección, el desarrollo del lenguaje y la influencia de la cultura.

3.3 La hipótesis del marcador somático

Otro punto de vista lo aporta Damasio con su hipótesis del marcador somático, según la cual los sentimientos son experiencias mentales de los estados corporales, es decir, un fenómeno corporal. El cuerpo reacciona según el entorno y las circunstancias, el cerebro asimila esa reacción y realiza mapas topográficos cerebrales asociados a esos cambios corporales. Estas grabaciones de los cambios corporales tienen la función de desencadenar respuestas fisiológicas para recuperar la homeostasis fisiológicas y regular la respuesta corporal una vez que los recursos del organismo se han puesto en marcha. Cuando llegan a la consciencia se producen los sentimientos. Por lo tanto, las emociones son programas de acción, y los sentimientos son las percepciones del estado del cuerpo durante la emoción (similar a la teoría fisiológica de James).

Las experiencias previas quedan grabadas en la memoria en forma de sensaciones agradables o desagradables relacionadas con ciertos estímulos, de manera que el recuerdo de un determinado **marcador somático** influye en la toma de decisiones.

Desde un punto de vista evolutivo, los sentimientos parecen prevenir al organismo de las consecuencias de determinados estados corporales mediante la *experiencia sentida* que facilita el aprendizaje de las consecuencias positivas o negativas. Los sentimientos implican la consciencia de uno mismo y podrían ser los precursores más primitivos de la consciencia. Los **marcadores somáticos** tienen un componente heredado y otro aprendido, que proporcionan información muy valiosa para responder rápidamente a una situación de demanda externa al permitir anticipar las consecuencias. Están por tanto al servicio de la toma de decisiones y constituyen un mecanismo rápido de valoración emocional.

Damasio plantea además que estas señales (cambios vegetativos, musculares, neuroendocrinos, etc.) pueden ser percibidos de forma inconsciente e influir en la toma de decisiones en momentos cruciales.

3.4 Procesos psicológicos que intervienen en la toma de decisiones

Determinados cambios neuroendocrinos y vegetativos propios de procesos y estados psicológicos como el estrés o la atención también pueden influir en la toma de decisiones. Shansky y Lipps (2013) defienden el hecho de que los cambios neuroendocrinos y vegetativos pueden alterar la toma de decisiones. El estrés interfiere en los procesos cognitivos a través de la perturbación en la actividad normal de la CPF actuando sobre la memoria de trabajo: ante situaciones estresantes el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) provoca un exceso de liberación de catecolaminas (dopamina y noradrenalina) por parte del área tegmental ventral y el *locus coeruleus* interfiriendo en la funcionalidad de la CPF. Además, un exceso de liberación de glucocorticoides también afecta la actividad normal de la CPF.

El nivel de estrógenos es clave para que los estímulos estresantes interfieran más o menos en la actividad de la CPF. Ante situaciones estresantes, las hembras con mayor nivel de estrógenos empeoran en la ejecución de la CPF. El estrógeno puede amplificar la respuesta de estrés de las hembras incrementando los niveles basales de señalización del receptor D1 de dopamina, que parece ser clave para la memoria de trabajo.

Por tanto, el funcionamiento de la CPF requiere de niveles adecuados de catecolaminas y estrógenos.

En cuanto a la interacción entre los procesos emocionales y atencionales se ha estudiado el modo en el cual influyen y guían las motivaciones endógenas cognitivas y emocionales a la atención. Los estímulos externos emocionalmente significativos captan más la atención, y la atención puede estar influenciada por estímulos internos significativos (planes, metas, estados de ánimo y estados motivacionales).

También las motivaciones pueden guiar la atención e influir en los estados emocionales. Regiones subcorticales implicadas en la valoración y orquestación de los estados emocionales, como la amígdala o la sustancia negra, pueden facilitar procesos atencionales endógenos que dependen de la activación de regiones frontoparietales para dirigir esta atención hacia los estímulos relevantes en un momento motivacional concreto. La influencia de la emoción en los procesos cognitivos queda patente en la rapidez con que influyen en la memoria de trabajo, interrumpen o favorecen el control cognitivo y promueven pensamientos.

Esa influencia es bidireccional, una forma muy eficaz de reducir un determinado estado emocional es centrar la atención en otros estímulos distractores.

La capacidad autorreguladora de los estados emocionales posibilita que las personas no se encuentren a merced de los estímulos externos y/o internos de un modo mecánico.

Con todos estos datos se puede deducir que el factor emocional, consciente o inconsciente, constituye un elemento esencial e imprescindible, en el proceso de decisiones, siendo importante la CPF en este proceso.

4. PSICOBIOLOGÍA DE LA EXPRESIÓN EMOCIONAL

4.1 ¿Se puede controlar la expresión emocional?

A pesar de la automaticidad e involuntariedad de las expresiones, estas pueden ser modificadas con la educación, la voluntad, las normas sociales y el contexto.

Dos trastornos neurológicos con síntomas complementarios demuestran que en la expresión voluntaria o involuntaria de las emociones se implican estructuras diferentes:

- **Parálisis facial intencional:** lesión en la corteza motora primaria correspondiente a la cara o en las conexiones de esta zona con el núcleo motor del nervio facial. Da lugar a dificultad para mover voluntariamente los músculos faciales impidiendo simular una expresión facial. No afecta la expresión de emociones genuinas.
- **Parálisis facial emocional:** se puede producir por lesiones en diferentes estructuras: corteza de la ínsula, sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal o regiones del tálamo; que conectan con los sistemas responsables de los movimientos voluntarios de los músculos faciales (bulbo raquídeo o región caudal de la

protuberancia). Implica ausencia de expresión facial de las emociones genuinas, sin afectar la movilidad voluntaria de la cara.

4.2 Lateralización de la expresión emocional

Parece que, como en muchas funciones cerebrales, también el procesamiento de las emociones presenta una asimetría lateral. Al respecto, Sackheim y Gur (1978) dedujeron que el hemisferio derecho es más expresivo que el izquierdo. Actualmente hay dos teorías sobre la dominancia cerebral en la expresión emocional:

- **Hipótesis del hemisferio derecho:** el hemisferio derecho es superior al izquierdo en el análisis de todas las emociones.
- **Hipótesis de la valencia:** en función de la valencia de la emoción parece dominar un hemisferio diferente:
 - Hemisferio derecho: procesamiento de las emociones negativas
 - Hemisferio izquierdo: procesamiento de las emociones positivas

Ambas hipótesis fueron completadas con la **hipótesis de la valencia modificada**, según la cual la corteza prefrontal está especializada en función de la valencia. Así, la CPF izquierda está especializada en procesar las emociones con valencia positiva, y la derecha en las emociones de valencia negativa. Pero las estructuras posteriores de la CPF presentan superioridad del hemisferio derecho para el procesamiento.

Thomas y cols. (2014) y Prete y cols. (2015) apoyan validez a esa coexistencia de las dos alternativas, y Natj y cols. (2013) propusieron que la superioridad del hemisferio derecho para las emociones negativas sólo se produce en algunas de ellas (miedo, ansiedad y tristeza sí, desagrado o repugnancia no).

4.3 ¿La expresión emocional está culturalmente determinada?

Antes de los trabajos de Ekman, y con gran influencia de Margaret Mead, se pensaba que las expresiones faciales y las emociones estaban culturalmente determinadas. Ekman quiso comprobar esta hipótesis de Mead y pudo concluir que existían al menos ciertas expresiones faciales **universales**, cuya expresión y reconocimientos no dependían de la cultura.

En 1972 publicó su trabajo proponiendo seis expresiones faciales universales, **básicas**:

Felicidad, ira, miedo, tristeza, repugnancia y sorpresa

En la década de los 90 amplió la lista incluyendo emociones resultantes de la combinación de varias.

Este autor se especializó en el análisis de la expresión emocional estudiando las **microexpresiones faciales**. Estos son movimientos involuntarios de la musculatura facial de cortísima duración. Se producen en momentos especialmente significativos para la persona, relacionados con situaciones de ansiedad, y no pueden ser “falsificadas”. Son movimientos automáticos, involuntarios y con una duración de entre 1/25 a 1/15 milésimas de segundo.

En los últimos años está trabajando sobre la posibilidad de poder aprender a comprender las emociones de los demás entrenando esta capacidad para desarrollar las capacidades de comprensión y de empatía de los seres humanos, pudiendo así mejorar las relaciones humanas a través del tercer componente de la emoción: el comunicativo.

Según postula Ekman, puede existir un mundo mejor si todo el mundo desarrolla en sí mismo la *Compasión Global* hacia todos los seres humanos. Una de las propuestas fundamentales suyas es que las emociones, que deben y pueden ser comprendidas psicológica y evolutivamente y explicadas desde la teoría evolucionista, **no son inmutables**.

5. PSICOBIOLOGÍA DE LAS EMOCIONES MÁS DIRECTAMENTE IMPLICADAS EN LA SUPERVIVENCIA DEL INDIVIDUO Y DE LA ESPECIE

Las emociones más relacionadas con la supervivencia de la especie y del individuo son: el miedo, el enfado, el asco, el amor, la empatía y la alegría.

James y Lange (1884) defendían la especificidad del patrón de activación autonómica de cada emoción, y Cannon y Bard (1915) la existencia de una activación general inespecífica para todas las emociones. Los avances en técnicas de neuroimagen permiten avanzar en la investigación respecto a la activación fisiológica y anatómica de cada emoción.

Aunque algunos autores dividen las emociones en positivas y negativas, realmente todas se pueden considerar *positivas*, pues son informativas y por tanto necesarias y adaptativas. Lo importante es poder acceder conscientemente a la emoción, comprender su significado psicológico en el contexto social e interpersonal y actuar de forma consciente, integrada y adaptada a la situación y al código de valores de la persona.

El estudio neurobiológico de las emociones de valencia positiva es reciente. Se considera que están relacionadas con señales corporales que indican la recuperación de homeostasis y con la aparición de sensaciones agradables.

5.1 Miedo

Para Levy (2001) el miedo es una señal que indica la desproporción entre la amenaza y los recursos para resolverlas. Greenberg y Paivio (2000) destacan su función de supervivencia pues permite escapar del peligro o afrontarlo.

Como toda emoción, lleva asociada una tendencia a la acción que controla el entorno para elaborar planes de afrontamiento, evitación o huido, activando para ello el SN periférico: aumento de niveles de adrenalina, focalización de la atención y aumento de la capacidad visual, aumento del latido cardíaco, incremento en la respiración, evacuación de la vejiga y el intestino para asegurar los recursos del organismo, y la elevación del umbral del dolor para evitar que éste paralice la acción, además de liberación de hormonas del estrés. Todo esto posibilita un **estado de alerta generalizado**.

El aprendizaje de las situaciones peligrosas es tan importante para la supervivencia, que incluso con una sola exposición el sujeto es capaz de aprender a reaccionar ante la situación. Esta rapidez de aprendizaje fue demostrada por LeDoux (1999).

El estudio neurobiológico del miedo se ha centrado en la **amígdala**, pues la lesión en esta estructura o la enfermedad de Urbach-Wiethe (calcificación de la amígdala) da lugar a ausencia de miedo en el individuo que padece la lesión o enfermedad.

Otras estructuras también contribuyen de forma muy relevante a esta emoción, y en el aprendizaje intervienen la ínsula bilateral, la CCAd y la CPdl:

- La **ínsula** integra la información cognitiva, las sensaciones fisiológica y las predicciones, así como la información de los órganos de los sentidos y las emociones que provienen de la amígdala
- La **CCAd** es fundamental para el aprendizaje y la conducta de evitación, así como para la experiencia subjetiva de ansiedad
- La **CPdl** participa en integración y autorregulación de las informaciones emocionales, racionales y los recuerdos, siendo importante para determinar la gravedad de los estímulos y dirigir las respuestas.

5.2 Enfado

Levy (2001) define el enfado como reacción emocional ante una frustración, procedente de la tendencia biológica de la defensa ante el ataque o intrusiones de extraños. En ambos casos hay un factor común: la **frustración**, cuya intensidad varía en función de los motivos que desencadenen el enfado.

Cuando en la persecución de un objetivo se interpone un obstáculo, el esfuerzo puesto en la consecución del objetivo da lugar a una sobrecarga energética psicológica y física llamada **enfado** cuya finalidad es poder resolver la situación. El problema está en el descontrol de esa sobreactivación pudiendo impedir la autorregulación de la respuesta adecuada y los subsiguientes comportamientos.

Los cambios fisiológicos son: alteraciones en la respiración, cambios vasculares, alteraciones en el tono de voz y cambios musculares y faciales; pero no producen en sí mismos de forma irrevocable la acción.

Las estructuras implicadas en las conductas agresivas e impulsivas están reguladas por regiones frontales y límbicas, en concreto: **corteza orbitofrontal**, **CPFvm**, **amígdala** y **hipocampo**.

Coccaro y cols. (2016) analizaron el cerebro de personas con un desorden psiquiátrico consistente en la aparición de episodios explosivos intermitentes, personas sanas y personas con trastornos psiquiátricos diferentes. Las personas con el desorden de episodios explosivos intermitentes mostraban una disminución en la cantidad de sustancia gris de estructuras fronto-límbicas asociadas al control de los impulsos y de la agresividad: corteza prefrontal, **CCA**, **amígdala**, **ínsula** y **uncus**. Esa disminución de sustancia gris es señal de menor número de neuronas y por tanto falta de **capacidad inhibitoria** de estos comportamientos.

Esto puede deberse tanto a factores constitucionales como ambientales. Un entorno social y educativo donde no se enseña la autorregulación puede fomentar una disminución de sinapsis inhibitorias de los sistemas frontales: hábitos educativos inadecuados, traumas, estrés crónico.

5.3 Asco

El asco “se siente en relación con cualquier cosa que se perciba como ofensiva o sucia, incluyendo pensamientos, valores y personas” y sirve a la misma función adaptativa y de supervivencia que el enfado: eliminar del entorno inmediato aquello que daña, tanto física como psicológicamente. Los estímulos que provocan asco se acompañan normalmente de

náuseas, alteraciones en la frecuencia cardíaca y un incremento en la conductancia de la piel, indicadores de que también se activa la respuesta de estrés frente a estos estímulos. En cuanto a las estructuras implicadas, se ha encontrado que lesiones en la corteza de la ínsula y en los núcleos basales interfieren con la capacidad para reconocer las expresiones faciales de asco. También la percepción de un olor desagradable también activa la corteza de la ínsula, la corteza prefrontal y la amígdala, así como aumento de activación de la corteza frontal y temporal anterior derecha.

5.4 Amor

El amor y el afecto son fundamentales para la supervivencia física y psicológica humana pues promueven la cohesión grupal y el cuidado de los congéneres.

Sin embargo es difícil la investigación al respecto por la complejidad de la definición del amor: atracción sexual, amor romántico, apego/cuidado a la prole, cuidado de los demás miembros del clan familiar, sentimiento hacia los miembros de la especie, sentimiento de conexión universal o amor místico. Pero por lo general, esta emoción activa una respuesta de **relajación**, incrementa el **apoyo social** la sensación de **bienestar**, protegiendo y llevando a proteger a los demás miembros de la especie. Informa de la interdependencia de las necesidades y es uno de los principales cimientos de la **construcción social**.

Según Fisher (2007), el amor romántico y el amor hacia el cuidado de las crías están implicados en la supervivencia de la especie y presentan un alto grado de satisfacción o recompensa. Mediante la RMF ha estudiado las estructuras implicadas, viendo que se trata de regiones específicas, tanto corticales como subcorticales, algunas integradas en los sistemas de refuerzo del cerebro y áreas que expresan altos niveles de receptores de oxitocina y vasopresina. Además, ambas emociones desactivan regiones asociadas con emociones con valencia negativa y de juicio social (Fisher, 2004):

- **Amor romántico:** activación del núcleo caudado y área tegmental ventral, ínsula media, núcleo cingulado anterior e hipocampo. Además, incremento en los niveles de **dopamina** y **noradrenalina**
- **Apego:** activación de la corteza insular medial, cíngulo anterior, hipocampo, núcleo estriado y núcleo acumbens. Además, incremento en los niveles de **oxitocina** y **vasopresina**

Ambos tipos de amor comparten dos propósitos:

- Mantenimiento de la especie
- Propósito funcional: requiere crear lazos de unión duraderos.

El impulso sexual se asocia a una activación del hipotálamo y del CCA y otras regiones subcorticales, además de desactivar la corteza frontal.

5.5 Empatía

Decety (2011) define la empatía como la capacidad natural de compartir, comprender, y responder con cuidado a los estados afectivos de otros. Su función es importante en las interacciones y contribuye al mantenimiento de la salud física y psicológica permitiendo la capacidad de establecer y mantener el contacto. La tendencia de acción asociada a esta

emoción es el movimiento hacia el contacto humano. Esa necesidad de contacto fomenta la unión y la cohesión social.

Rizzolati y Sinigaglia (2006) descubrieron la posible base cerebral de la empatía descubriendo las **neuronas especulares** o **neuronas espejo** que se activan tanto al sentir nosotros una determinada emoción como al percibir que la siente otra persona. Estas neuronas hacen que tanto el *actor* como el *observador* se hallen en estados neuronales muy semejantes. Estos autores proponen la **ínsula** como centro del mecanismo espejo, pues es la región cortical donde se representan los estados internos del cuerpo y es el centro de integración visceromotora. Sin la participación de esta estructura podríamos comprender *racionalmente* la emoción pero no sentirla.

Este mecanismo nos permite reconocer inmediatamente lo que vemos, sentimos o imaginamos que hacen los demás.

Hein y cols. (2016) mostraron que la empatía aumenta el comportamiento altruista en personas egoístas. En su experimento vieron que las personas calificadas como más egoístas mostraban una conexión baja o nula entre la **corteza del cíngulo anterior** y la **ínsula anterior**, mientras que aquellos sujetos calificados como prosociales mostraban mayor activación en esa conexión.

5.6 Alegría

La felicidad y alegría se asocian a reír y sonreír y sus conductas asociadas con la disponibilidad para el contacto interpersonal, el aumento de vinculación afectiva y el entusiasmo. Constituye una de las motivaciones más poderosas para el mantenimiento de las relaciones y la supervivencia. Participa además en la necesidad humana de expansión, de relación y de explorar nuevas experiencias.

Se acompaña de un aumento de niveles de dopamina y activación de circuitos de recompensa, dando lugar a una sensación de ser capaz, necesidad de expandirse, de conocer y vincularse a otras personas. Actúa como fuente de motivación y recompensa.

Sato y cols. (2015) demostraron mediante Resonancia Magnética en voluntarios que la felicidad iba vinculada a una mayor cantidad de materia gris en el **precúneo** o **precuña**: parte del lóbulo parietal superior que está oculto en la fisura longitudinal medial entre los dos hemisferios cerebrales, por lo que también recibe el nombre de **zona media de la corteza parietal superior**.

6. PROPUESTAS TEÓRICAS INTEGRADORAS ACTUALES

No hay nada más práctico que una buena teoría (Kurt Lewin, 1951)

6.1 Una teoría neurofuncional e integradora de las emociones humanas

La **Teoría del cuarteto de las emociones humanas**, propuesto por Koelsch y cols. (2015) integra la psicología, la neurobiología, la sociología, la antropología y la psicolingüística con la finalidad de avanzar en el conocimiento de las emociones y sus bases neurales. A pesar de no estar comprobada experimentalmente tiene un alto valor heurístico e intelectual. Según esta teoría hay cuatro tipos de emociones (activación ascendente,

miedo/placer, apego y aspectos morales) originadas en cuatro regiones neuroanatómicas diferentes:

- **Corteza orbitofrontal:** procesamiento rápido, automático de las emociones y en la generación de **afectos morales**. Transforma la información que llega en una primera valoración cognitiva generando automática e inconscientemente los marcadores somáticos.
- **Hipocampo:** emociones implicadas en el **apego**
- **Diencefalo, tálamo e hipotálamo:** control y regulación de las **funciones endocrinas** y **componentes vegetativos** de las reacciones emocionales, y de la **motivación** para la satisfacción de las necesidades (**miedo/placer**)
- **Tronco del encéfalo:** mediante proyecciones colinérgicas y monoaminérgicas modula la **atención, alerta** y los **ciclos de vigilia y sueño**, proporcionando además las sensaciones de **fuerza y coraje**. Función relevante en la **activación ascendente**.

Estos cuatro sistemas afectivos surgieron en momentos evolutivos diferentes y generan una clase específica o una cualidad de los afectos. Interactúan entre ellos y la actividad resultante interactúa con los **sistemas emocionales efectores**. Estos incluyen: sistemas motores, activación fisiológica periférica y sistemas de memoria y atención.

La actividad de ambos sistemas se integra en un sentimiento subjetivo preverbal que puede ser transformado en un código simbólico (lenguaje). La evaluación cognitiva consciente (pensamiento racional, lógico y lenguaje) modula e inicia en parte la actividad de los dos sistemas.

6.2 Modelo integrador multi-jerárquico de los procesos corporales de la emoción

Dentro de un marco neurocognitivo, Smith y Lane (2015) proponen un modelo que integra los modelos basados en la valoración cognitiva, en la experiencia emocional y en la regulación emocional, basado en la idea de que las emociones se producen a través de una serie de mecanismos de valoración.

La percepción de las emociones implica un proceso interoceptivo/somatosensorial que detecta los estados corporales y los asigna a un significado conceptual emocional, regulado por un sistema de control jerárquico.

Este modelo, perteneciente a las *teorías corporales de la emoción* tiene sus antecedentes en las ideas de James-Lange y Damasio, y está relacionado más con las percepciones que con los pensamientos, pero sin descartar la importancia e influencia de estos últimos.

Se basa en las siguientes premisas:

1. La experiencia emocional incluye sistemas perceptuales y reguladores
2. Cada uno de esos sistemas está organizado jerárquicamente
3. Los sistemas de valoración emocional requieren mecanismos iterativos (repetitivos) de ajuste de los estados cognitivos y somáticos
4. Los estados emocionales corporales se detectan mediante una vía jerárquica interoceptiva
5. La regulación emocional se da mediante un control jerárquico de los estados somáticos y de mecanismos de valoración

Cuando los mecanismos de valoración detectan un contenido emocionalmente relevante pueden disparar un mecanismo de feedback para reajustar el estado corporal y el procesamiento cognitivo de la emoción interactuando con diferentes niveles de regulación de la jerarquía.

Los niveles más bajos disparan rápidamente tanto una reacción corporal como cambios atencionales a través de la amígdala y su influencia en otras estructuras; mientras que los mecanismos de valoración mediados por procesos frontales son más lentos y tienen en cuenta la congruencia con los objetivos y valores de la persona. Este segundo proceso puede redefinir y modular la primera valoración y modificar las respuestas corporales, además de activar, de forma predictiva mediante el aprendizaje, representaciones de percepciones o conceptos emocionales para guiar la toma de decisiones.

La jerarquía de percepción de las emociones cuenta con tres niveles de regiones cerebrales:

1. Núcleos del bulbo raquídeo e ínsula posterior: representaciones de la actividad de diferentes partes del cuerpo
2. Ínsula medial y anterior: representación de patrones de actividad de toda la actividad corporal, correspondiente a sentimientos fenomenológicamente diferentes cuando estas sensaciones son conscientes.
3. CCA rostral, CPF medial y Corteza Temporal Lateral Anterior: integración de los múltiples procesos del segundo nivel y selección de las representaciones. Esa selección puede ser modulada por las expectativas.

Así pues:

- La CPFvm está involucrada en la valoración a un nivel más alto de procesamiento del estímulo en su contexto y sus influencias asociadas sobre la actividad autonómica, selección de acción, etc.
- La CCA rostral y la CPF medial están involucradas en un nivel más alto de evaluación sobre el significado emocional del estado corporal sentido.

Según Smith y Lane (2015), en todos los niveles de la jerarquía existen mecanismos autorreguladores, hasta llegar al último nivel asociado al control voluntario de la regulación emocional y a la consciencia. Este sistema utiliza toda la información en una cognición secuencial y controlada, de forma adaptativa.

Capítulo 6: COMUNICACIÓN HUMANA

1. INTRODUCCIÓN

La **comunicación** es el proceso mediante el cual se trasfiere información desde un emisor hasta un receptor y es un hecho común en todos los seres vivos pudiendo emplear para ello distintos códigos.

El lenguaje humano es una singularidad de nuestra especie que ha permitido la transmisión de la cultura. Permite expresar un número infinito de ideas a partir de unos elementos finitos (fonemas o grafemas) que combinándose entre sí transmiten información, emociones o sentimientos. La conducta verbal es uno de los tipos de conducta social más importantes y en nuestra especie tiene ciertas características que lo hacen único y diferente:

1. El gran número de palabras del vocabulario (lexicón) además de palabras de función
2. Permite hacer referencia al pasado, futuro o una realidad hipotética
3. El lenguaje figurado: metáfora y analogía
4. La sintaxis flexible y recursiva

Siendo algo tan singular de la especie humana debe requerir una organización cerebral única que permita procesar los tres tipos de información fundamentales para el lenguaje: sonido, sintaxis y significado. La investigación se lleva a cabo desde diferentes disciplinas de la Psicología:

- Psicolingüística: conocer los mecanismos para la comprensión y producción del lenguaje
- Neuropsicología: efectos de las lesiones en el lenguaje (afasiología)
- Psicobiología: bases neurales del lenguaje

2. LENGUAJE HUMANO Y HOMONIZACIÓN

Existen diferentes definiciones del lenguaje, y según Kolb y Wishaw (2006) hay que diferenciar entre:

- **Lenguaje:** sistema que se utiliza para expresar ideas y que puede tener diversas modalidades
- **Lengua:** sistema de signos y reglas empleado por un grupo de personas
- **Habla:** forma audible del lenguaje comunicativo, pudiendo referirse también al uso particular que se hace del lenguaje

El lenguaje es un sistema jerárquico cuyos componentes más pequeños son los fonemas (sonidos que, agrupándose en un orden concreto, dan lugar a una palabra) y grafemas en el caso del lenguaje escrito (letras). Los fonemas se agrupan en morfemas y lexemas que son unidades con sentido más pequeñas que las palabras.

El lenguaje presenta cinco dimensiones:

1. **Fonológica:** comprensión y producción de los sonidos del habla. Incluye la **prosodia** que es la entonación vocal característica de un idioma
2. **Semántica:** comprensión del significado de las palabras y de las combinaciones entre ellas

3. **Gramatical:** la sintaxis, que son las reglas del lenguaje, y la morfología, que es el uso de marcas gramaticales para indicar tiempo, género, etc.
4. **Pragmática:** principios que rigen el uso del lenguaje en un contexto comunicativo apropiado
5. **Lexicón:** componente de la memoria que almacena el significado de las palabras

El lenguaje puede ser oral o escrito y existen diferencias en el procesamiento de la información y en la organización cerebral según la modalidad. El lenguaje oral, siendo el principal medio de comunicación, ha sido el más investigado.

2.2 Cuándo y cómo aparece el lenguaje

El lenguaje puede haber evolucionado como una característica más que supone una adaptación beneficiosa, o como efecto colateral de la evolución de algún otro rasgo (tamaño del cerebro o inteligencia general).

La investigación que busca respuesta a esta duda se basa en datos de la paleontología que, mediante el estudio de **endocastos** ha hallado en el primer representante del género *Homo*, el *Homo habilis* (2 m.a.) un centro de Broca que permitiría interpretar gestos. El siguiente, el *Homo erectus* (1.5 m.a.) presentó un mayor volumen craneal por lo que algunos investigadores le adjudican la aparición del **protolenguaje**.

Dos condiciones son imprescindibles para el desarrollo del lenguaje:

1. La aparición del **pensamiento simbólico**
2. El desarrollo de un **aparato fonador** sofisticado que permita producir los sonidos del lenguaje.

Estas dos características aparecen en el *Homo heidelbergensis* (600.000 años), que ya contaba con un volumen craneal grande (posibilidad de lenguaje simbólico, comprobado por los enterramientos funerarios y las herramientas) y un cambio en el aparato fonador: modificación del hueso hioides y descenso de la laringe.

El **hioides** posibilita la articulación compresible y está presente también en otros animales como los grandes simios. El descenso y cambio de posición de la **laringe** hace posible la aparición de los sonidos propios del habla aunque también aumenta el riesgo de asfixia en la alimentación por lo que se considera que la aparición del lenguaje tuvo que tener una gran ventaja evolutiva.

Junto a esos cambios anatómicos y la aparición de un cerebro más grande y complejo posibilitó la aparición y desarrollo del lenguaje en los *Homo sapiens* hace 200.000 años, dando lugar a grandes avances tecnológicos.

Esto sin embargo no explica cómo surge el lenguaje. Una de las teorías postula que surgió a partir de los gestos, de manera que la evolución del lenguaje gestual permitiría la incorporación de vocalizaciones hasta llegar al lenguaje definitivo. Otra teoría es que el lenguaje se desarrolló paso a paso a partir de formas primitivas de comunicación, de un **protolenguaje** consistente en los movimientos de la mandíbula y los chasquidos de los labios que darían lugar a las primeras sílaba.

El lenguaje humano primitivo servía para intercambiar información y para fomentar la cooperación entre individuos en aspectos importantes de la supervivencia, sobretodo en grupos grandes donde la comunicación más rica les confería una ventaja evolutiva. Para

Pinker (2010) el producto final del aprendizaje de las habilidades que posibilitan sobrevivir se almacenan en el cerebro y pueden ser transmitidos a otros a través del lenguaje.

2.3 ¿Existe un gen del lenguaje?

El lenguaje aparece en los tres primeros años de vida, y a los 2 años y medio aproximadamente un niño puede hacer frases completas y utilizar 500 palabras. Entre los 6 y 12 meses, correspondiendo al periodo crítico de desarrollo del lenguaje, se produce un aumento en la discriminación de los sonidos del habla materna y un deterioro en la percepción de los sonidos de las lenguas extranjeras, siendo éste un patrón universal.

La facilidad en el desarrollo del lenguaje hace sospechar de que se trata de un rasgo innato codificado por los genes. Por ello, el estudio sobre las bases genéticas se ha centrado en pacientes con TEL (**Trastorno Específico del Lenguaje**). El TEL agrupa un rango heterogéneo de desórdenes que implican retraso o imposibilidad del desarrollo de las habilidades tanto del lenguaje hablado como del escrito, asociado con frecuencia a otros trastornos (dislexia, autismo, TDAH). Pueden presentarse diferentes grados de deterioro en las funciones gramaticales, morfológicas e incluso fonológicas.

El estudio de personas con un TEL ha permitido identificar cuatro genes, dos en el cromosoma 7 y dos en el cromosoma 16:

- **FOXP2**: una mutación de este gen fue identificado en 2001 por Lai y cols. en la familia KE. Está presente en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica un factor de transcripción que regula la traducción de otros segmentos del ADN en sus productos génicos. También está implicado en la coordinación de la información sensorial y motora y en la realización de movimientos complejos. La **mutación** de la familia KE dio lugar a anomalías estructurales cerebrales: menor densidad de materia gris en núcleo caudado, cerebelo, giro frontal inferior y área de Broca; así como anomalías funcionales en la lateralización del lenguaje: no activación de áreas que participan en el lenguaje hablado, y sobreactivación en otras áreas no implicadas. Está presente también en otros animales y altamente conservado. Su estructura actual en humanos surgió hace 100.000 años. Corballis (2009) establece un vínculo entre la mutación del gen y el desarrollo de la cultura humana. Propone que la expansión del Homo sapiens se debió a una mutación de este gen que dio autonomía al lenguaje de los gestos, desarrollo del área de Broca y mayor capacidad para coordinar movimientos complejos. Regula también otros genes implicados en el lenguaje.
- **CNTNAP2**: localizado en el cromosoma 7, en el brazo corto. Se expresa en la corteza frontal y se asocia a formas complejas de TEL. Está directamente regulado por el gen FOXP2 y es responsable de la localización de los canales de potasio en neuronas en desarrollo y tiene un papel relevante en la facilitación de las interacciones entre las neuronas y la glía durante este periodo. La **mutación** da lugar a imposibilidad de realizar la tarea de **pseudopalabras** (secuencias de palabras que parecen palabras pero carecen de sentido) que requiere la utilización de memoria a corto plazo fonológica. Se asocia este gen a distintos trastornos del neurodesarrollo: síndrome

de Tourette, esquizofrenia y autismo; por lo que parece tener una función principal en el desarrollo del SN

- **CMIP**: localizado en el brazo largo del cromosoma 16. Participa en la remodelación del citoesqueleto de las células, imprescindible para la migración neuronal y la formación de sinapsis
- **ATP2C2**: localizado en el brazo largo del cromosoma 16. Implicado en la regulación del ion de calcio. Su **mutación** también da lugar a dificultades en la tarea de repetición de **pseudopalabras** por lo que parece estar implicado en tareas de **memoria**.

El estudio genético del lenguaje es complicado pues mayoritariamente los genes implicados en el lenguaje también participan en otros procesos. Pero los genes relacionados con el TEL tienen algunas características comunes:

- Son genes de expresión temprana
- Se expresan en las mismas zonas del cerebro
- Están involucrados en tareas cruciales para el correcto desarrollo del SN

Aunque no se les puede nombrar como genes responsables del lenguaje oral, si tienen una función importante en el mismo.

3. LATERALIZACIÓN CEREBRAL EN EL LENGUAJE

El cerebro humano se divide en dos hemisferios cerebrales con diferencias anatómicas y funcionales. Cada uno recibe la información y controla los movimientos del hemicuerpo contralateral. Los hemisferios se conectan entre ellos mediante las **comisuras**, siendo las tres principales: la comisura anterior, la comisura posterior y el **cuerpo calloso**. Este último cuenta con más de 200 millones de fibras y es la mayor vía de comunicación entre hemisferios, donde además de traspasarse la información, también se integra.

Korbinian Brodmann (1909) realizó un mapa citoarquitectónico definiendo 43 áreas diferentes basándose en la tipología de las células. Este mapa ha sido posteriormente revisado y ampliado, pero se sigue utilizando.

Mediante las técnicas de neuroimagen se ha podido estudiar las asimetrías morfológicas y funcionales entre las áreas homólogas de los dos hemisferios.

Para la asimetría cerebral a un nivel macroscópico se han empleado la Tomografía Computarizada, la Resonancia Magnética y la Tomografía por Emisión de Positrones, mientras que para la asimetría a nivel molecular se ha hecho uso de técnicas neurohistológicas como la autorradiografía y la inmunohistoquímica, que permiten analizar la expresión de genes o proteínas.

Se encuentran dos tipos de asimetrías:

- **Asimetrías estructurales o morfológicas**: diferencias en la estructura del cerebro: diferencias de tamaño y densidad de material gris, grosor de la corteza cerebral, ...
- **Asimetrías funcionales**: lateralización cerebral de las funciones cognitivas

3.1 Asimetrías morfológicas relacionadas con el lenguaje

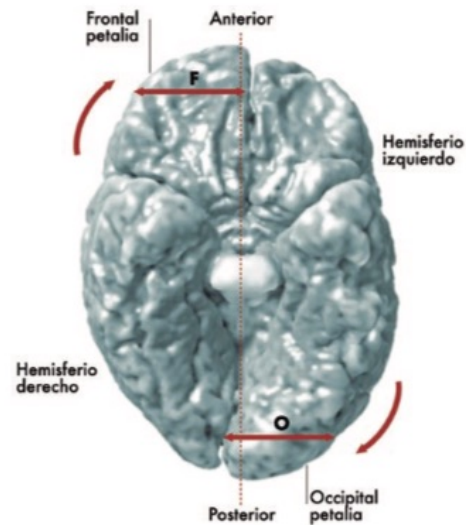
Una de las principales asimetrías es la **asimetría frontooccipital**, producida por diferencias de volumen en las regiones frontal y occipital entre los hemisferios, y que da lugar a una configuración cerebral característica denominada **petalia**. De esta manera, el lóbulo frontal derecho sobresale y es más ancho que el izquierdo, mientras que en el lóbulo occipital el patrón es el contrario. Esta deformación se conoce como **Torsión de Yakovlev**.

Esta asimetría frontooccipital no se encuentra al nacimiento ni antes del primer año de vida. En los recién nacidos el hemisferio izquierdo es más grande durante las primeras semanas de vida.

Además, la sustancia gris crece más deprisa en las regiones occipitales y parietales. A los tres años de vida se han establecido las asimetrías estructurales y funcionales. Esta asimetría se han relacionado con el grado de dominancia de la mano derecha, y está solo presente en humanos modernos y en los grandes simios.

En cuanto a las asimetrías morfológicas relacionadas con el lenguaje se han identificado varias:

- **Cisura lateral o Cisura de Silvio:** alrededor de esta cisura se agrupan las áreas clásicas del lenguaje. Es más larga y más horizontal en el hemisferio izquierdo
- ***Planum Temporale*:** es la asimetría más prominente, localizada en el giro temporal superior. Fue descrita por Geschwind y Levitsky (1968), y desempeña una función importante en el procesamiento fonológico del lenguaje. El *Planum Temporale* es mayor en el hemisferio izquierdo, siendo evidente en el gesto humano a las 31 semanas de gestación.
- **Giro de Heschl:** relacionada con la asimetría del *Planum Temporale*, el giro de Heschl del hemisferio izquierdo es más grande en personas diestras.
- **Área de Broca:** corresponde a las áreas de Brodmann 44/45, localizada en el giro inferior frontal, y es estructuralmente más larga en el hemisferio izquierdo, con una distribución de neurotransmisores también asimétrica.
- **Fascículo arqueado:** vía de conexión entre el lóbulo temporal posterior y la corteza inferior frontal. Sus asimetrías son más frecuentes en los hombres que en las mujeres. El grado de lateralización además influye en la capacidad de recuperación del lenguaje de los pacientes tras una isquemia cerebral. Tiene tres segmentos:
 - Primer segmento: conexión **directa** temporo frontal, correspondiente a la descripción clásica del fascículo arqueado. Lateralizado en el hemisferio izquierdo en el 60% de la población, y en un 17.5% de la población general muestra una simetría bilateral
 - Segmento anterior: vía **indirecta** que conecta el área de Broca con la corteza parietal inferior (**área de Geschwind**)



- Segmento posterior: vía **indirecta** que conecta el área de Wernicke con la corteza parietal inferior (área de Geschwind)

Las asimetrías en las zonas del lenguaje parecen estar altamente conservadas. Prueba de ello es el síndrome ***situs inversus totalis***, donde los órganos y también la asimetría de las petalias se encuentran en disposición contraria, pero se mantiene la dominancia izquierda para el lenguaje. Esto sugiere que esa lateralización podría tener alguna ventaja evolutiva que aumente la velocidad y capacidad de procesamiento de la información. La especialización hemisférica permite un incremento en la eficacia y también la realización de procesos simultáneos que no interfieren entre sí.

3.2 Asimetrías funcionales

La lateralización de funciones implica que una función este especialmente representada en un hemisferio, de forma que ese sea el hemisferio dominante para esa función. Las lateralizaciones funcionales más evidentes son la preferencia manual, y en el caso de las funciones cognitivas superiores, el lenguaje, estableciéndose ya en niños de un año de edad la dominancia izquierda.

La preferencia manual de la mano derecha se encuentra en el 90% de la población y se responsabiliza la **Torsión de Yakovlev** de ese grado de dominancia. Es posible que surgiera de la preferencia del uso de la parte derecha del cuerpo para alimentarse, dato demostrado para los 5 grupos de vertebrados. Esto sugiere que las asimetrías representan un principio general de organización del sistema nervioso.

El control del lenguaje por el hemisferio izquierdo se produce por su especialización en la comunicación rutinaria vocal y no vocal. De hecho, tanto los simios como nosotros mismos tendemos a gesticular con la mano derecha.

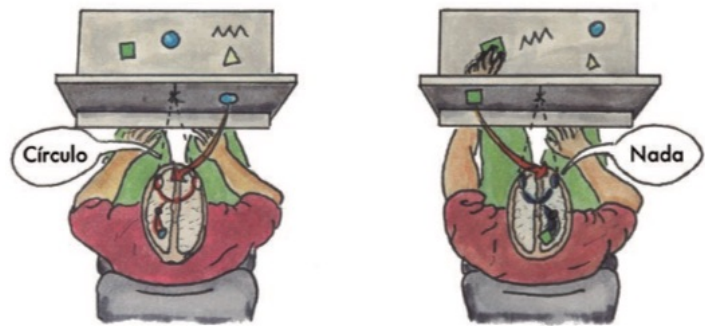
Primeras constataciones de la lateralización del lenguaje:

- Marc Dax - 1836: pacientes con problemas de lenguaje, todos con lesión en el hemisferio izquierdo
- Paul Broca - 1864: pacientes con lesión hemisférica en la corteza inferior prefrontal: **área de Broca**, trastornos graves del lenguaje
- John Hughlings Jackson - 1868: introducción del término "**dominancia cerebral**": hemisferio dominante o mayor (izquierdo) y hemisferio mudo o menor (derecho)
- Hugo Karl Liepmann - 1900: descripción de la **apraxia**: dificultad para realizar movimientos intencionados cuando se pide que se hagan fuera de contexto. Asociado a lesiones en hemisferio izquierdo

La lateralización del lenguaje se confirmó con estudios realizados en pacientes comisurotomizados: sección del cuerpo calloso provocando la desconexión hemisférica. Al respecto, Roger Sperry obtuvo en 1981 el premio Nobel en Medicina por sus trabajos en la especialización hemisférica, y posteriormente Michel Gazzaniga estudió pacientes con desconexión hemisférica mediante un paradigma de presentación de estímulos a un solo

hemisferio cerebral. A causa del **quiasma óptico**, el hemisferio derecho ve objetos del campo visual izquierdo y el hemisferio izquierdo ve objetos del campo visual derecho.

A partir de estos datos se concluyó la dominancia izquierda para el lenguaje, mientras que el hemisferio derecho se encargaba de otras funciones:



| HEMISFERIO IZQUIERDO | HEMISFERIO DERECHO |
|---|--|
| Lenguaje, comprensión y producción del discurso | Habilidades espaciales, perceptivas y visuales |
| Escritura | Reconocimiento de patrones o caras |
| Cálculo | Emoción |
| Ritmo | Elementos no verbales del lenguaje: prosodia |
| Sentido del tiempo | Pragmática del lenguaje |
| Secuencia de movimientos complejos | |

La lateralización del lenguaje es producto de los procesos madurativos que son diferentes para la capacidad de comprensión y producción del lenguaje:

- Al nacimiento predomina la conectividad **interhemisférica**, mientras que con la edad se desarrolla la conectividad **intrahemisférica**
- A los 6 años el patrón predominante es **bilateral**, pero la conectividad entre los giros superior frontal e inferior frontal en tareas de escucha se incrementa entre los 5 y 18 años
- Entre los 6 y 24 años, la asimetría frontal está presente en la articulación de palabras pero no durante la escucha

3.3 ¿Qué hace el hemisferio derecho con respecto al lenguaje?

En caso de lesión en un cerebro en desarrollo es posible la **reorganización cerebral**, de manera que el hemisferio derecho puede asumir las funciones típicas del lenguaje. Además, se ha encontrado mayor activación en el hemisferio derecho en niños que empiezan a leer con respecto a los que ya son lectores competentes.

Entre las funciones del hemisferio derecho están el reconocimiento facial/reconocimiento de otros y la detección de estímulos novedosos. Este hemisferio es capaz de comprender imágenes complejas aunque no pueda describirlas.

En la comunicación está implicado en varios procesos cruciales para la comprensión del lenguaje como la **prosodia**, la **pragmática** y los aspectos paralingüísticos del lenguaje hablado. La mayor parte del lenguaje es voluntario o propositivo, pero una parte del lenguaje es automática o no propositiva, y esa parte parece estar controlada por el

hemisferio derecho, pues en diferentes formas de afasia por lesión cerebral en el hemisferio izquierdo se mantienen estos automatismos.

El contenido emocional del lenguaje se transmite a través de la prosodia, por lo que una lesión en el hemisferio derecho puede generar un habla *aprosódica*, observable también en la falta de habilidad para juzgar el tono emocional del discurso de otras personas.

En cuanto a los aspectos pragmáticos, el hemisferio derecho tiene una función importante en la integración de los elementos de una narración, y su lesión puede dar lugar a la interpretación literal del lenguaje figurativo y dificultad para entender las metáforas, el sarcasmo y el sentido del humor.

Por tanto, aun siendo el hemisferio “mudo” está involucrado en la comunicación exitosa y tiene consecuencias en el desempeño de la vida diaria gracias a su función en la pragmática del lenguaje.

4. PROCESAMIENTO CEREBRAL DEL LENGUAJE ORAL: BASES NEURALES

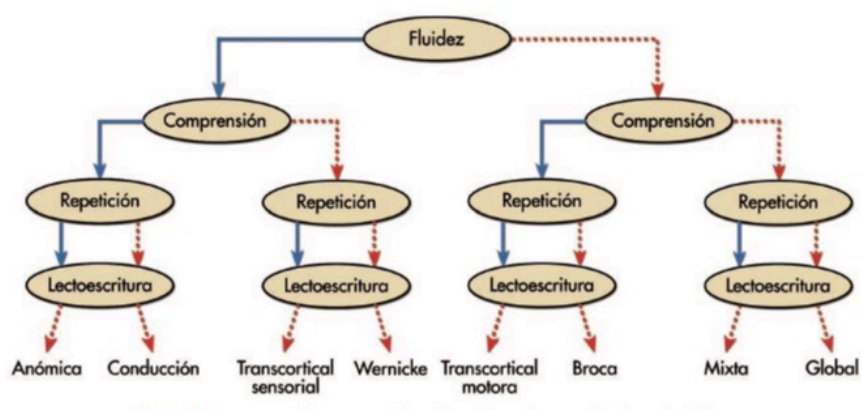
El habla es el principal medio de comunicación humana y es la modalidad del lenguaje más estudiada, iniciándose a finales del siglo XIX con los estudios de Broca en pacientes con lesión cerebral. Tradicionalmente se han identificado dos áreas claves para el lenguaje:

- Área de **Broca**: corteza inferior frontal, concretamente: giro inferior frontal (AB44/45)
- Área de **Wernicke**: área temporal posterior (AB22, parte posterior)

4.1 Datos provenientes de pacientes con afasia

Los primeros conocimientos sobre las bases neurales del lenguaje vienen del estudio de pacientes con **afasia**: alteración básica de la producción o de la comprensión del habla debida a una lesión cerebral. Los modelos resultantes se basan en el estudio de las consecuencias de esas lesiones en el lenguaje.

Los primeros modelos se elaboraron a partir del análisis *post mortem* del cerebro de los pacientes, dando lugar a la identificación de varios tipos de afasia en función de los síntomas y de la lesión, así como una diferenciación entre la producción y la comprensión como procesos independientes. Tras varias propuestas de modelos, el modelo de **Wernicke-Geschwind** integró todo el conocimiento acumulado en un paradigma explicativo del procesamiento cerebral del lenguaje.



La heterogeneidad de los trastornos afásicos hacen que haya muchas clasificaciones diferentes en función de sus síntomas: fluidez, repetición, comprensión y denominación. Esas características permiten la identificación y el tratamiento más adecuado según el tipo de afasia.

4.1.1. Primeros modelos

Afasia de Broca

Entre 1861 y 1864 Paul Broca informó de dos pacientes con pérdida de la capacidad de articular el habla, ambos con lesión en la parte inferior de la circunvolución frontal inferior izquierda, correspondientes a las áreas de Brodmann 44/45, posteriormente llamadas **área de Broca**. Esto llevó a la idea de que esta zona almacenaba los programas de articulación del lenguaje, cuya activación se propagaría a las áreas adyacentes del giro precentral que controla los músculos de la cara y de la cavidad oral. Estos resultados posicionaron el área de Broca como centro de la producción del lenguaje.

La **afasia de Broca** también se denomina **afasia motora** o **no fluente** por su característica principal que es la dificultad articulatoria. Esto da lugar a **apraxia** del habla: habla lenta y no fluida, con mucho esfuerzo y prosodia alterada, pero con sentido. Otra característica es la **anomia**: dificultad para encontrar las palabras. El habla de estos pacientes se caracteriza por utilizar palabras de contenido (nombres, verbos, adjetivos) pero no palabras de función, y por no conjugar los verbos ni usar verbos auxiliares, dando lugar a un habla **agramatical**. La **apraxia** y la **agramaticalidad** son las características definitorias. También provoca problemas de comprensión de las estructuras sintácticas y de las frases pasivas, además de dificultades en tareas de repetición. Es un trastorno global que afecta también la lectura y escritura.

Afasia de Wernicke

En 1874, Carl Wernicke identificó otra área en la circunvolución temporal superior izquierda, posteriormente llamada **área de Wernicke**, cuya lesión produce otro tipo de afasia donde se compromete la comprensión pero no la producción del lenguaje. Así clasificaría las afasias expresivas como la afasia de Broca y las afasias receptivas, como la de Wernicke. En el área de Wernicke se encuentran las secuencias de los sonidos que constituyen las palabras. Los síntomas característicos de esta afasia con habla fluida y gramatical pero carente de sentido. Utilizan palabras de función y conjugan verbos pero emplean pocas palabras de contenido. Se mantiene la entonación y prosodia. La comprensión está muy deteriorada, pero no parecen extrañarse de su habla ni del de otras personas.

Las afasias de Broca y Wernicke son las más estudiadas. Ardila (2015) las considera los dos tipos básicos, pero otros autores como Carlson (2014) considera que estos dos grandes tipos de afasia están compuestas por síntomas provocados por otras alteraciones, siendo por tanto un conjunto de diferentes síntomas relacionados con la lesión de determinadas estructuras cerebrales subyacentes.

Afasia de conducción

Un tercer tipo de afasia, descrito en 1874 por Wernicke, es la **afasia de conducción**. Aquí la fluidez no está afectada aunque se enlentece el habla por la anomia y con la intención de evitar errores. La comprensión está conservada, y la característica más definitoria es la dificultad para repetir palabras que se han oído. Esta afasia resulta del daño del **fascículo arqueado**, que conecta y transmite la representación de los sonidos entre el área de Wernicke y el área de Broca. Estos pacientes también presentan defectos en la denominación de objetos, imágenes o nombres su escritura presenta graves alteraciones. La lectura en voz alta está alterada pero conservan la comprensión.

Afasia transcortical sensitiva y afasia transcortical motora

En 1885, Ludwig Lichtheim describió un modelo según el cual las áreas de Broca y de Wernicke estarían conectadas con un centro conceptual o del pensamiento que asigna el significado a las imágenes de las palabras del centro auditivo. El output de este centro proporciona los mensajes que tienen que ser implementados a través del área motora. Destaca la importancia de las vías de sustancia blanca que conectan estas regiones, cuya lesión daría lugar a la **afasia transcortical sensitiva**, no pudiendo comprender las palabras escuchadas; y a la **afasia transcortical motora**, en la cual no se pueden verbalizar los pensamientos.

4.1.2. Modelo de procesamiento del lenguaje de Wernicke-Geschwind

En 1970, Norman Geschwind formuló un modelo para explicar el procesamiento del lenguaje oral y escrito en el cerebro. Según su propuesta, las estructuras implicadas son: la corteza primaria visual, el giro angular, la corteza auditiva primaria, el área de Wernicke, el fascículo arqueado, el área de Broca y la corteza motora primaria. La activación del lenguaje se produciría de forma secuencial:

- El área de Wernicke proporciona significado al lenguaje oído, participando en la comprensión
- El área de Broca tiene como función principal la articulación del lenguaje
- El fascículo arqueado conecta las dos áreas anteriores y proporciona el canal de transmisión de información
- El giro angular decodifica la información de la imagen (lenguaje escrito) y asocia la forma visual de la palabra con una forma hablada

¿Cómo se produciría el procesamiento del lenguaje en este modelo?

Este modelo separa el lenguaje en dos procesos básicos diferenciados: repetición y lectura en voz alta, que se procesan por estructuras muy especializadas:

- Repetir una palabra: la información sonora alcanza la corteza auditiva y se procesa en el área de Wernicke que dota de significado a las palabras. Esa información pasa al área de Broca a través del fascículo arqueado, y se convierte en un código de movimientos musculares para la repetición de la palabra.
- Lectura en voz alta: la información visual se recibe en la corteza estriada y las áreas corticales visuales. Pasa al giro angular donde se procesa la forma escrita del

lenguaje y alcanza, a través del fascículo arqueado, el área de Wernicke y el área de Broca, donde se organiza la secuencia de eventos musculares.

Así, el área de Broca estaría implicada en la producción del lenguaje; el área de Wernicke en la comprensión y el fascículo arqueado es la unión entre ellos. Esta especialización explica que la lesión en una de estas áreas provocará un tipo concreto de afasia. Los puntos débiles de este modelo son:

1. Punto de vista funcional: no explica la integración del lenguaje en los niveles fonológico, léxico y semántico
2. Punto de vista anatómico: no se ha logrado una asociación clara entre el tipo de afasia y el sitio de la lesión
3. Las afasias son un grupo de trastornos muy heterogéneos que presentan sintomatología a veces compartida
4. No contempla la participación de estructuras subcorticales en el procesamiento del lenguaje, tales como tálamo y ganglios basales

4.2 Modelos actuales del procesamiento del lenguaje

Las técnicas de neuroimagen han facilitado el desarrollo de modelos basados en el procesamiento del lenguaje en los que se estudia, en lugar del desempeño en tareas lingüísticas, los niveles de representación del lenguaje (léxico, morfológico, sintáctico y semántico). Estos nuevos modelos del procesamiento fonológico establecen una nueva red jerarquizada con interacciones dinámicas y dependientes del contexto. De manera general se adjudica al lóbulo temporal izquierdo la percepción del discurso y al lóbulo frontal la producción del mismo, pero además se ha establecido que:

- a) La **conectividad** de la corteza encargada del procesamiento del lenguaje no se limita al fascículo arqueado sin que está más extendida.
- b) No hay una separación funcional entre áreas de producción y de comprensión del lenguaje, pues hay evidencias de **circuitos cerebrales compartidos**
- c) El lenguaje requiere una red funcional cerebral más extensa que incluiría **zonas subcorticales** como los ganglios basales y el núcleo caudado

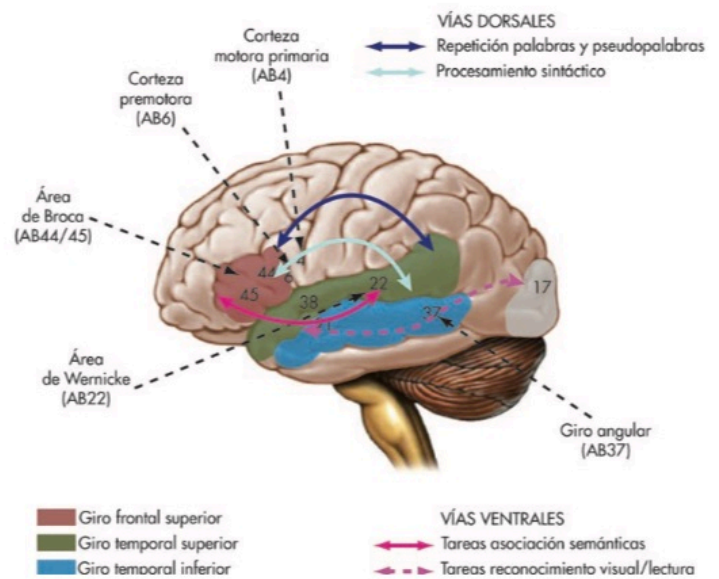
Esto ha permitido la construcción de un nuevo marco teórico basado en tres ideas:

1. Cambio en la forma en la que se estudia el lenguaje. El uso del lenguaje implica la activación de todas las áreas que participan en los procesos cognitivos y constitutivos (semánticos o gramaticales)
2. Las áreas del lenguaje pueden formar parte de otros sistemas funcionales
3. Estas áreas son pequeñas, están ampliamente distribuidas y son muy especializadas. En la investigación se utiliza la clasificación revisada de Brodmann en áreas funcionales de la corteza.

4.2.1. Modelo de doble ruta/doble vía de Hickok y Poeppel (2007)

De los nuevos modelos basados en el análisis del procesamiento del lenguaje y que diferencian los aspectos semánticos de los sintácticos, buscando las estructuras cerebrales que sustentan esa división, el que mayor aceptación tiene es el **modelo de doble ruta o doble vía** de Hickock y Poeppel (2007). Este modelo se basa en que el cerebro tiene dos tipos de tareas con vías neurales diferentes:

- Comprender el lenguaje, asociar los sonidos con sus representaciones, **ruta ventral**
- Poder reproducir el lenguaje y producir el discurso, **ruta dorsal**



4.2.1.1. La corriente dorsal

Su función es la unión de sonidos del habla con el sistema motor para reproducir los sonidos con el tracto vocal. En esta corriente interactúan el procesamiento auditivo y motor a través de mapas fonológicos que trasladan los códigos fonológicos a representaciones articulatorias. Es una corriente fuertemente lateralizada en el **hemisferio izquierdo**, extendiéndose desde el área de Wernicke (AB22, parte posterior del lóbulo temporal) hasta las regiones premotoras y motoras (AB6 y AB4), y a través de las áreas parietales inferiores hasta el área de Broca (corteza frontal inferior, AB44/45). Tiene dos funciones principales:

1. Permitir la repetición de las palabras y pseudopalabras. Vía que va desde giro temporal posterior/giro temporal superior a la corteza dorsal premotora
2. Facilitar el procesamiento sintáctico complejo. Vía que va desde el giro temporal superior al área de Broca

De los tres segmentos del fascículo arqueado, el primero es de conexión directa temporofrontal y está implicado en el aprendizaje de palabras nuevas. Es además muy importante en el desarrollo de las habilidades del lenguaje en los niños, pues no es una vía madura al nacimiento.

Dentro de esta corriente se podría hablar de la función de las neuronas espejo en la comprensión de las acciones, pero esto es objeto de controversia actualmente.

4.1.1.2. La ruta ventral

Esta ruta, ya desarrollada en los recién nacidos, se encarga del procesamiento de la comprensión del lenguaje por lo que requiere el reconocimiento auditivo. Soporta el procesamiento léxico, sintáctico y semántico. Está organizada jerárquicamente, comprende tres vías y está poco lateralizada:

1. **Fascículo uncinado:** conecta el **lóbulo anterior temporal** con la **región orbitofrontal**. Interviene en tareas de asociaciones semánticas, de denominación y de recuperación léxica.
2. **Fascículo longitudinal inferior:** lleva la **información visual y auditiva** desde áreas occipital posterior y temporal al **lóbulo temporal anterior**. Está implicada en el reconocimiento visual de objetos, lectura e identificación de las representaciones de los objetos con sus etiquetas léxicas.
3. **Fascículo frontooccipital inferior:** conecta regiones occipitales y temporales inferiores con la corteza prefrontal, siendo el único que conecta de forma directa la **corteza occipital y la frontal**. Se considera parte del sistema de neuronas espejo. Parece estar envuelto en la **lectura y escritura**. Puede dividirse en dos componentes:
 - a. Uno que conecta el lóbulo frontal con el giro occipital medio
 - b. Otro que conecta el lóbulo frontal con el giro inferior occipital

¿Cómo se lleva a cabo el procesamiento del lenguaje según el modelo de Hickok y Poeppel (2007)?

1. La información acústica se procesa en las **cortezas auditivas primarias** de ambos hemisferios
2. Esta información pasa al **giro temporal medial dorsal** en los dos hemisferios donde se identifican los códigos fonológicos
3. Pasa a la **doble ruta**
4. **Ruta dorsal:** la información se envía a la **región temporoparietal de la cisura de Silvio** del hemisferio **izquierdo**, donde se conectan las representaciones sonoras con las articulatorias, almacenadas en las cortezas prefrontales
5. Las cortezas del **surco frontal inferior**, **ínsula anterior** y **áreas premotoras** son las responsables de generar los códigos articulatorios que se mandan al aparato fonador o a las manos
6. **Ruta ventral:** procesa el significado. Es bilateral. La información llega al **giro temporal superior medial dorsal** y se proyecta al interfaz léxico de las regiones del **giro temporal medial anterior** y al **surco temporal intermedio posterior** para asignar a la entrada fonológica la palabra almacenada
7. Se activa la información semántica sobre el significado, el uso y las propiedades de dichas palabras
8. La **porción medial del giro temporal superior** se encarga del procesamiento de sonidos del lenguaje (fonemas y sílabas), la **porción anterior del giro temporal superior** se activa con las palabras, y las **regiones anteriores del surco temporal superior** con las frases.

La corriente dorsal está lateralizada en el hemisferio izquierdo, y la corriente ventral es bilateral.

5. PROCESAMIENTO DEL LENGUAJE ESCRITO

El lenguaje escrito constituye un hecho muy relevante en la Historia, pues marca el paso de la Prehistoria a la Historia, y es algo relativamente reciente (surgió hace unos 3500 años). Requiere de un procedimiento de aprendizaje difícil que dura varios años hasta la automatización de las habilidades de lectura y escritura.

5.1 Definición y componentes del lenguaje escrito

Para Cuetos y Domínguez (2012), leer es un proceso que consiste en **transformar** los signos gráficos en sonidos o en significados. El 90% de los niños aprenden a leer, y los que no lo consiguen han constituido el fundamento de la investigación de las bases neurales de la lectura.

Es importante el tipo de lengua, que puede estar basado en un:

- **Código fonético:** cada unidad mínima de representación (grafema) habitualmente se corresponde con los fonemas. Pueden ser:
 - **Lenguajes transparentes o regulares:** a cada fonema le corresponde un grafema
 - **Lenguajes opacos o irregulares:** a algunos grafemas les pueden corresponder más de un fonema
- **Código ideográfico:** cada signo representa un tipo de referente o un concepto

El tipo de lengua determina varios aspectos de la lectura. Aunque la lectura parece una actividad instantánea una vez adquirida, requiere múltiples pasos. Existen tres sistemas de procesamiento del lenguaje escrito que interactúan entre sí:

1. **Sistema ortográfico:** permite la identificación de las letras que componen las palabras de cada lengua
2. **Sistema fonológico:** se encarga de los sonidos de esas letras
3. **Sistema semántico:** se encarga de los significados

5.2 Tipos y modelos de lectura

La lectura se produce de dos modos diferentes:

- **Lectura fonética:** identificando cada grafema con los fonemas correspondientes. Lectura lenta pero permite leer cualquier tipo de palabra y pseudopalabras, siempre que el idioma sea un idioma transparente.
- **Lectura global:** identificando la forma completa de la palabra. Es más rápida y se emplea en el aprendizaje de idiomas irregulares, pero requiere un mayor dominio de la lengua.

Existen varios modelos que explican la lectura, unos centrados en el proceso de lectura cuando esta habilidad ya está adquirida, y otros centrados en el aprendizaje de la misma.

5.2.1. Modelo de doble vía/doble ruta de Coltheart y cols. (2001)

Es uno de los modelos que explican la lectura como habilidad ya consolidada más estudiado. Postula que las diferentes formas de lectura se producen por dos vías diferentes:

1. **Vía subléxica:** responsable de la lectura fonética. Activación serial, localización anatómica cerebral correspondiente a la **ruta dorsal** del lenguaje oral. No funciona para palabras irregulares.
2. **Vía léxica:** responsable de la lectura global. Requiere el aprendizaje de una representación completa de la forma escrita de la palabra y se corresponde con la **ruta ventral** del lenguaje oral. Muy utilizada en idiomas opacos. Se activa de manera paralela y en cascada y se divide en dos subsistemas:
 - a. **Vía léxica no semántica:** activa la representación de todas las letras que componen una palabra en paralelo y, después activa la representación en el léxico ortográfico y fonológico para permitir la **lectura en voz alta**
 - b. **Vía léxica semántica:** activa la representación de todas las letras de la palabra en paralelo y activa la representación en el léxico ortográfico, y ahí activa la representación semántica y, posteriormente, la fonológica. Imprescindible para la **lectura comprensiva**.

¿Cómo se produce la lectura?

Lo primero que se produce es la identificación de las letras, y en función del tipo de palabra se activa una vía o la otra:

- Palabra desconocida en un idioma transparente: **vía subléxica**
- Palabra conocida: **vía léxica**.
- Palabra irregular: se podrá leer en voz alta activando la **vía léxica**.

En lectores competentes con lectura rápida y precisa, las dos vías se activan simultáneamente de manera que se empleará la **vía léxica** para palabras cortas o familiares, y la **vía subléxica** para palabras largas o poco frecuentes. En personas que leen de manera defectuosa o niños que están aprendiendo la principal ruta de lectura es la vía subléxica, lo que explica que su lectura sea más lenta.

Para pasar de la vía subléxica a la léxica hay que incrementar el número de palabras que resultan familiares en el sistema semántica, es decir: **LEER**.

5.2.2. Modelo del triángulo

El modelo más estudiado de los que explican el proceso del aprendizaje es el **modelo del triángulo** de Seidenberg (2006). Según este modelo, el aprendizaje de la lectura se basa en la **asociación bidireccional** entre las representaciones ortográficas (palabra escrita) y las representaciones fonológicas y semánticas correspondientes a esa palabra, a través de unidades ocultas. Se trata de una propuesta conexionista que funcionaría como las redes neurales. La fluidez de la lectura depende de lo fuerte que sean las conexiones entre las diferentes representaciones.

El aprendizaje de la lectura da lugar a dos patrones que interactúan:

- **Patrón fonológico:** empareja la ortografía y la fonología. Permite la **lectura en voz alta**
- **Patrón semántico:** empareja la ortografía y la fonología a través del significado. Una palabra escrita produce una activación del significado que activa la

pronunciación. Especialmente importante en la pronunciación de palabras irregulares.

Durante el aprendizaje, los niños emplearían sus recursos cognitivos primero en el patrón fonológico y, después, en el semántico. Por tanto, este modelo implica también la existencia de dos formas diferentes de lectura.

La fluidez de la lectura de las palabras frente a las pseudopalabras se explicaría según el modelo:

- *Doble ruta*: en las palabras se activan las vías léxica y subléxica, y en la pseudopalabra sólo la subléxica
- *Triángulo*: las palabras tienen mayor fuerza de conexión que las pseudopalabras

Existen diferencias importantes en la lectura dependiendo del idioma:

- El aprendizaje inicial de la lectura en español se hace mediante el método fonético, pero en inglés se hace mediante el método global
- El tiempo que se tarda en el aprendizaje de una lengua transparente es menor que en el de una lengua opaca
- A medida que aumenta la competencia lectora se pasa de la lectura fonética a la lectura global

5.3 Procesamiento cerebral del lenguaje escrito: bases neurológicas de la lectura

Parece que no hay un circuito cerebral predeterminado para la lectura sino que el cerebro aprovecha circuitos preexistentes no específicos para la lectura, y que el sistema neural que controla la lectura se desarrolla durante el aprendizaje de la misma.

Los primeros datos sobre las bases neurales de la lectura y la escritura proceden de pacientes con lesiones cerebrales:

- William Olge, 1867: **agrafia**: defectos en la expresión de ideas en símbolos escritos o escritura
- Wernicke, 1874: **alexia y agraphia**: defectos de la lectura y escritura. La lectura se produce mediante la asociación de una letra con su sonido, y se escribe mediante la copia o asociación del sentido visual de una imagen a través de un patrón motor de escritura. La alexia y la agraphia se producen por lesiones en la región visual.
- Sigmund Exner, finales del siglo XIX: parte posterior del giro frontal izquierdo, área implicada en el control de la escritura
- Adolf Kussmaul, 1877: descripción de un tipo especial de afasia: ceguera para las palabras
- Rudolf Berlín, 1872: **dislexia** como alternativa a la “ceguera de las palabras”: dificultad en la lectura por una lesión adquirida.

Actualmente se emplea el término **alexia** si la **incapacidad** para leer se produce cuando la lectura está consolidada, mientras que el término **dislexia** se refiere a la **dificultad** de adquisición de la lectura.

Las contribuciones más importantes son las de **Jules Dejerine (1891)**: su estudio *post mortem* de un paciente con deterioro de lectura y escritura le permitió identificar

alteraciones en un área de la corteza temporal y parietal posterior al área de Wernicke del hemisferio izquierdo: **giro angular**. En 1982 estudió un paciente con alexia pero no agrafia que presentaba daño en la conexión entre corteza visual y giro angular izquierdo.

Dejerine propuso en su modelo de lectura la existencia de un área que se denominó **área de forma visual de las palabras (AFVP)** situada en el giro angular del hemisferio izquierdo. Su modelo sirvió de base para posteriores ideas hasta llegar al **modelo de doble vía** de Coltheart y cols. (2001).

5.3.1. Datos obtenidos con los estudios de neuroimagen

Mediante técnicas de neuroimagen se ha comprobado que en adultos que saben leer y escribir, en tres tareas diferentes: analizar objetos o estímulos visuales no ortográficos, leer palabras mediante la ruta léxica y leer pseudopalabras mediante la ruta subléxica; lo primero que se activa son las áreas visuales de los lóbulos occipitales.

Se ha propuesto la existencia de dos sistemas de procesamiento de la información:

- **Sistema dorsal o sistema fonológico:** integra la información visual con la fonológica y la semántica. Se divide en dos componentes:
 - **Componente parietotemporal dorsal posterior**, lateralizado en el hemisferio izquierdo. Incluye: giro supramarginal, giro angular y corteza superior temporal. Gran activación en la lectura de pseudopalabras. Región integradora de la ortografía y la fonología
 - **Componente dorsal anterior izquierdo.** Incluye: giro inferior frontal, corteza premotora dorsal y área de Broca. Asociado a la producción del discurso y al análisis activo de los elementos fonológicos
- **Sistema ventral o ruta ortográfica ventral:** incluye el área occipitotemporal del hemisferio izquierdo, la corteza inferior temporal izquierda y el giro medial temporal izquierdo. Contiene el AFVP que permite el reconocimiento de las palabras y la diferenciación de las palabras de otros estímulos visuales, siendo esencial para una rápida percepción de los textos escritos.

Ambos sistemas están conectados por fibras de material blanca:

- La activación de la **ruta subléxica** implica la activación del **fascículo arqueado**
- La activación de la **ruta léxica** activa el **fascículo inferior occipitofrontal** y el segundo segmento del **fascículo inferior longitudinal**.

6. DISLEXIA

La dislexia se define como **dificultad** para leer que no es consecuencia de un déficit visual, motor o intelectual. Hay dos tipos:

- **Dislexia adquirida:** debido a un daño cerebral en personas que ya sabían leer
- **Dislexia del desarrollo:** se manifiesta cuando el individuo está aprendiendo a leer

La repercusión y gravedad de la dislexia está en función del idioma.

6.1 Dislexias adquiridas

6.1.1. Dislexias periféricas

Se producen con el daño de las áreas responsables de los procesos perceptivos encaminados a la identificación de palabras: no se reconoce la letra o errores de tipo visual.

El ejemplo más representativo es la **Dislexia letra a letra** o **alexia pura**. Se caracteriza por una lectura en voz alta extremadamente lenta, signo que empeora con la longitud de la palabra. No cursa con afasia ni disgrafía (dificultad para escribir). Los estudios con neuroimagen describen la parte posterior del giro fusiforme del hemisferio izquierdo como estructura dañada, incluyendo el AFVP, que se asocia al efecto de longitud de las palabras en la lectura.

6.1.2. Dislexias centrales

Afectan a los procesos de reconocimiento de palabras por problemas en las rutas de acceso al significado de las mismas:

- **Dislexia fonológica:** descrita por Beauvois y Derouesné (1979). Permite pronunciar palabras basándose en la forma de las mismas, pero hay incapacidad para aplicar las reglas de **pronunciación** por lo que no se pueden leer pseudopalabras, palabras poco familiares o abstractas. Los **errores** son: paralexias visuales (TEJADO - teclado), morfológicas (CONSEJO - consejero) y de lexicalización de pseudopalabras (MERRO - perro). Suelen presentar **afasia** no fluida y **disgrafía** fonológica. Resulta de un daño de regiones perisilvianas del hemisferio izquierdo (procesamiento fonológico) y por tanto daño en la **vía subléxica**
- **Dislexia superficial:** pérdida de la habilidad de pronunciar las palabras basándose en el recuerdo de su **forma**, pero conserva el procedimiento fonético. Pueden pronunciar palabras conocidas y pseudopalabras regulares, pero no **palabras irregulares**. Es poco habitual en español, y frecuente en inglés, donde se considera la precisión y latencia en el tiempo de lectura una medida de la integridad de la **ruta léxica**. Se asocia a lesiones en el lóbulo temporal izquierdo.
- **Dislexia profunda:** es la más grave de todas. Se producen **errores semánticos** (paralexias semánticas: CUNA - bebé) y **errores morfológicos** (omisión o sustitución de pre- o sufijos). Incapacidad para leer pseudopalabras y palabras desconocidas o abstractas ni verbos. Daño en las **dos rutas** por lesión extensa en el hemisferio izquierdo, probablemente lesión en la sustancia blanca.

6.2 Dislexia del desarrollo

Se caracteriza por dificultades muy evidentes en la adquisición del código alfabético dando lugar a errores en la precisión y déficits en la velocidad de lectura. Es evidente en la lectura de pseudopalabras, palabras largas o de baja frecuencia. No se correlaciona con el nivel

de inteligencia general del niño y no desaparece con el tiempo (20% población adulta afectada).

Para la correcta lectoescritura los niños deben identificar la estructura fonológica de las palabras y traducir las unidades a sonidos. La **conciencia fonológica** es la habilidad para comprender y manipular los diferentes elementos que constituyen el lenguaje oral. Su medición sirve de **predictor** de este trastorno en muchos idiomas. Como predictores de la habilidad lectora también se toman las siguientes tareas: tareas de denominación rápida de imágenes y tareas de memoria a corto plazo verbal.

6.2.1. ¿Cuál es el origen de la dislexia del desarrollo?

Parece tener un origen biológico que causa diversas alteraciones morfológicas y funcionales en el cerebro de las personas disléxicas. Los factores genéticos explican entre el 30-70% de la variabilidad en la capacidad de lectura, y se han asociado los siguientes grados de heredabilidad a diferentes aspectos de la lectura:

- Procesamiento fonológico: 60-70%
- Procesamiento ortográfico: 30-60%
- Capacidad de deletreo: 75%

Se ha podido identificar *loci* o posiciones en los cromosomas de diferentes genes:

- **Locus DYX1**: se correlaciona con la capacidad de lectura y de deletreo. El gen **DYX1C1** está implicado en la migración neuronal radial. Su implicación es controvertida.
- **Locus DYX2**: relacionado con las habilidades de lectura, especialmente las de naturaleza fonológica y ortográfica. Dos genes:
 - **DCDC2**: migración neuronal a diferentes capas de la corteza
 - **KIAA0319**: migración neuronal, interacción y adhesión entre neuronas y fibras de la glía radial.
- **Locus DYX3**: conciencia fonológica
- **Locus DYX4**: capacidad de deletreo y codificación fonológica
- **Locus DYX5**: gen **ROBO1** que interviene en la regulación del crecimiento de los axones que cruzan de un hemisferio a otro, relacionado con la memoria fonológica.

6.3 Alteraciones cerebrales relacionadas con la dislexia

6.3.1. Datos anatómicos

Se piensa que la dislexia del desarrollo puede deberse a un defecto que se produce durante el desarrollo del SN, fallando los mecanismos de ajuste de la población neuronal. Esto da lugar a alteraciones morfológicas que generan a su vez alteraciones en el funcionamiento de los sistemas afectados.

Estas alteraciones son en el volumen y en la forma del cerebro: disminución de volumen de la materia gris, descenso en la mielinización de la sustancia blanca, incremento del tamaño del cuerpo calloso, asimetría del cerebro, etc.

En estudios realizados *post mortem* se han confirmado esas alteraciones en la morfología del cerebro, siendo las más relevantes:

- Pérdida de la asimetría del ***Planum Temporale***. En disléxicos tiende a ser simétrica por aumento del *Planum Temporale* derecho
- **Ectopias**: alteraciones en la formación de las capas de la corteza cerebral por fallos en la migración neuronal

Además en trabajos con ITD se ha comprobado:

- Disminución de la materia gris en el giro temporal medial
- Disminución de la material blanca en el fascículo arqueado izquierdo

Estas diferencias se encuentran en **distintos lenguajes** por lo que se les considera la base de los problemas con la lectura en las personas con dislexia.

6.3.2. Datos funcionales

Hay un acuerdo en que la causa principal de la dislexia es una **disfunción** de los circuitos neuronales responsables del **procesamiento fonológico**. Esta disfunción afectaría a la discriminación de los fonemas durante el aprendizaje de la lectura, con la consiguiente dificultad en la decodificación fonológica y a su vez una mala construcción del **lexicón ortográfico**.

Estudios de neuroanatomía funcional han hallado tres zonas afectadas en personas con dislexia del desarrollo:

1. **Región dorsal posterior izquierda**, responsable del procesamiento fonológico. Se encarga de la transformación de las representaciones ortográficas en fonológicas. Su **baja activación** es responsable de las dificultades de **decodificación fonológica**.
2. **Región ventral occipitotemporal izquierda**, implicada en el procesamiento visual y en el reconocimiento de las palabras y pseudopalabras. Su **baja activación** es responsable del déficit en la **velocidad** del reconocimiento de las palabras.
3. **Giro inferior frontal**, implicado en el procesamiento fonológico y en la codificación articulatoria. Las personas con dislexia presentan una **sobreactivación** de esta zona que tendría que ver con el esfuerzo articulatorio.

Se ha demostrado que los disléxicos, tanto niños como adultos, presentan anomalías funcionales en las áreas de acceso léxico (AB44) y de selección léxica (AB45). Además, las personas con dislexia desarrollan desde la infancia un patrón compensatorio a través de una activación en el hemisferio derecho durante tareas de lectura.

Se ha podido comprobar que la mejora en el desempeño de las tareas de lectura provoca un cambio en la función y en la anatomía cerebral, mostrando patrones normalizados de activación en las personas disléxicas con entrenamiento. Las investigaciones al respecto son muy importantes, pues permiten desarrollar e implementar programas de entrenamiento para niños disléxicos que permitan garantizar la igualdad de oportunidades en la educación.

Capítulo 7: NEUROBIOLOGÍA DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

1. MECANISMOS CELULARES DE LA PLASTICIDAD NEURAL

La **plasticidad neuronal** es la capacidad de las neuronas de **reorganizar** sus conexiones sinápticas y la maquinaria bioquímica implícita. Es muy relevante durante el desarrollo pero también tiene lugar en el adulto. Nos permite aprender nuevas habilidades, establecer recuerdos, adaptarnos a presiones ambientales, e incluso nos ayudan en caso de daño cerebral. Esta actividad está mediada por el **receptor NMDA** que regula la expresión de distintos genes modificando así las conexiones sinápticas. Estos cambios representan la base física de la **memoria** a largo plazo.

Los experimentos pioneros del biólogo Roger Sperry en 1967 le llevaron a concluir que las conexiones del sistema nervioso están determinadas en los genes del organismo. Sin embargo, nuestros genes no tienen suficiente capacidad para determinar todas las sinapsis de nuestro SN, y el patrón espacio temporal de la expresión génica no podría explicar la gran diversidad y especificidad de las conexiones sinápticas.

Los trabajos de David Hubel y Torsen Wiesel (1979) mostraron que las neuronas (sistema visual) necesitan una estimulación ambiental adecuada durante un periodo crítico para poder funcionar correctamente. Su desarrollo depende de la cantidad y el tipo de estimulación sensorial.

Los tres investigadores, Sperry, Hubel y Wiesel recibieron el Nober por sus trabajos sobre la corteza cerebral.

El desarrollo normal del cerebro depende de la **interacción** entre la herencia genética recibida y el ambiente. El ADN proporciona la estructura básica mientras que la actividad del SN y la estimulación sensorial ambiental dan lugar al desarrollo y funcionamiento correcto.

El inicio de las interacciones del organismo con el entorno conlleva cambios en las conexiones sinápticas: se forman nuevas, se eliminan otras, unas se hacen más fuertes y otras se debilitan.

La transmisión sináptica química consiste en la liberación del **neurotransmisor** por parte de la neurona presináptica que se une a proteínas específicas o receptores en las membranas de las neuronas postsinápticas. Como consecuencia de esta interacción se modifica la actividad de la neurona postsináptica.

La actividad sináptica puede inducir cambios sinápticos que juegan un papel muy importante en el almacenamiento de información en el cerebro. La plasticidad incluye cambios a largo y a corto plazo, según contempla la *“hipótesis de la plasticidad sináptica y la memoria”* de Martin y cols. (2000). Esa plasticidad implica dos procesos:

- **PLP**: potenciación a largo plazo: aumenta la fuerza sináptica
- **DLP**: depresión a largo plazo: disminuye la fuerza sináptica

1.1 Potenciación a largo plazo PLP (*long-term potentiation, LTP*)

La fuerza sináptica se regula principalmente por tres factores:

- Número de vesículas sinápticas preparadas para su liberación
- Probabilidad de que cada vesícula se fusione por efecto del potencial de acción
- Número de moléculas de neurotransmisor por vesícula (constante) y número de receptores postsinápticos estimulados por éstas

En función de la actividad previa en el axón (nº potenciales de acción) se puede observar un aumento o una disminución en la liberación del neurotransmisor.

La **PLP** es resultado de un incremento en la concentración de Ca^{2+} tanto en la neurona presináptica como en la postsináptica, lo cual conlleva cambios en el sistema de segundos mensajeros intracelulares y en la fosforilación de proteínas. Estos cambios generan un mayor número de receptores en la membrana plasmática y un consecuente cambio al alza en la sensibilidad al neurotransmisor que llega a la hendidura sináptica.

Santiago Ramón y Cajal fue el primero en aventurar que la fuerza en las conexiones sinápticas eran la base del aprendizaje, y Donald Hebb definió en 1949 la capacidad para modular la fuerza de las conexiones entre las neuronas en respuesta a estímulos externos o a la experiencia. El **Principio de Hebb** o **Teoría de la asamblea celular** es su hipótesis, según la cual el aprendizaje implica el fortalecimiento de las sinapsis cuando la activación de las neuronas pre y postsinápticas es simultánea.

Las modificaciones en la transmisión sináptica que originan la PLP pueden deberse a:

- Una mayor cantidad de neurotransmisor liberado
- Una mayor sensibilidad del receptor postsináptico a la misma cantidad de neurotransmisor
- A ambas.

La PLP ha sido estudiado principalmente en el hipocampo por tratarse de una estructura fundamental para la memoria a largo plazo, pero también se han observado este fenómeno en otras áreas: amígdala, tálamo, núcleo accumbens, área tegmental ventral o cerebelo. Se ha demostrado además una relación entre la PLP y el aprendizaje y la memoria, de manera que la **codificación de la memoria** *per se* puede inducir PLP.

La PLP se puede dividir en dos fases temporal y fisiológicamente:

- **Fase temprana:** duración aproximada de 1 a 3 horas, requiere la modificación de proteínas ya existentes
- **Fase tardía:** duración de hasta semanas y requiere de la síntesis de ARN

1.1.1. *Desencadenando la PLP*

El aprendizaje induce cambios celulares y moleculares que facilitan la comunicación neuronal, hecho esencial para la formación de memorias. Si el aprendizaje hace referencia a **cambios** en la fuerza sináptica, la **perseverancia** de estos cambios representa la memoria.

La memoria a corto plazo posiblemente sea consecuencia de la forma temprana de la PLP: cambios funcionales en redes neuronales preexistentes mediados por múltiples sistemas de transducción de señales intracelulares.

Estos cambios pueden derivar en dos procesos:

- **Olvido** o desvanecimiento con el tiempo
- **Consolidación** o refuerzo de las sinapsis y transformación en memoria a largo plazo.

La consolidación requiere de la transcripción de genes específicos y su subsiguiente síntesis de proteínas, dando lugar a cambios fenotípicos permanentes. De todos modos, no se trata de un proceso 100% fidedigno, pues las memorias almacenadas van cambiando gradualmente.

1.1.2. Papel crítico de los receptores NMDA y del catión Ca^{2+}

El desencadenamiento de la PLP requiere la activación de receptores postsinápticos de **glutamato** tipo **NMDA** (NMDA, AMPA y kainato). El glutamato liberado durante la transmisión se une a dos de esos receptores: AMPA y NMDA, localizados con frecuencia en las espinas dendríticas.

- El receptor **AMPA** está asociado a un canal de cationes monovalentes y su activación proporciona la mayor parte de la corriente de entrada que genera la respuesta sináptica excitadora.
- El receptor **NMDA** presenta una fuerte dependencia del potencial de membrana pues está bloqueado por el Mg^{2+} durante el potencial de membrana negativo. La activación rápida y múltiple de la sinapsis hace que se libere el Mg^{2+} del canal iónico del receptor NMDA permitiendo así que tanto el Ca^{2+} como el Na^+ entren a la neurona postsináptica.

Los receptores NMDA requieren de la unión tanto de **glutamato**, como de **glicina** o **serina** como co-agonistas, así como de la **despolarización** de la neurona para activarse y permitir el flujo iónico. Su activación repetida y la consecuente mayor entrada de calcio activa los eventos moleculares necesarios para la inducción de la **PLP**.

El flujo de Ca^{2+} activa varias vías de señalización celular que implican a distintas proteínas **quinasas** y **fosfatasa**s. Una de las proteínas quinasas activadas es la **Ca^{2+} /calmodulina proteína quinasa II (CaMKII)**, denominada por algunos autores como la **molécula de la memoria**. Esta molécula se puede unir a distintas subunidades del receptor NMDA, siendo crítica la subunidad **GluN2B** que incrementa la conductancia.

También el receptor AMPA es sustrato de la CaMKII: fosforila a la subunidad GluA1 provocando también un aumento en la conductancia.

A raíz de la activación del receptor NMDA y el flujo de calcio, nuevos receptores AMPA se insertan en la membrana postsináptica, posiblemente a través de la acción de la CaMKII, haciendo que la transmisión sináptica se haga **más fuerte**.

Determinadas quinasas como la C, PKC, y especialmente la **proteína quinasa A, PKA**, pueden ser de gran importancia para la **exocitosis** del receptor AMPA.

También la fosforilación de los complejos proteicos **TARPs** gracias a la activación de la CaMKII es necesaria para la expresión de la PLP (TARPs + AMPA = complejo proteico).

La activación de la **PKA** dependiente de AMPc aumenta la actividad de CaMKII de forma **indirecta** disminuyendo la actividad de una proteína fosfatasa inhibidora (ver más adelante en la DLP) de la CaMKII.

El **receptor metabotrópico de glutamato** también ha sido involucrado en la inducción de la PLP. Los receptores **mGluR** son activados por el glutamato y desencadenan mediante reacciones moleculares la activación de la **PKC**.

Todas estas reacciones acaban favoreciendo la incorporación de receptores AMPA a la densidad sináptica, y este cambio es considerado el más importante, ya que parece estar acompañado de cambios estructurales en las espinas dendríticas. Esto sustentaría los procesos involucrados en el mantenimiento de la PLP.

1.1.3. May the Force be with you

El mantenimiento de la PLP es dependiente de la síntesis de nuevas proteínas. Para conseguir esto, la activación sostenida afecta la transcripción de genes específicos. La PKA modifica la transcripción génica fosforilando distintos factores de transcripción, como el **CREB** que a su vez regula el factor neurotrópico derivado del cerebro o **BDNF**.

Las kinasas activadas por mitógenos **MAPK** (especialmente el **ERK**) también fosforilan una amplia variedad de factores de transcripción afectando la transcripción de distintos ARNm que son conducidos a las espinas dendríticas para formar parte del grupo de proteínas funcionales de la sinapsis.

En paralelo también se dan **cambios estructurales** en la sinapsis, como pueden ser el incremento del tamaño de la densidad postsináptica, mayor proporción de sinapsis perforadas (incremento de receptores AMPA y mayor densidad de espinas dendríticas) o el crecimiento de nuevas sinapsis y la poda de las ya existentes. Todo esto aumenta el tamaño de la zona activa, de manera que las sinapsis potenciadas son agrandadas de forma permanente. El mantenimiento de esos cambios depende de la transcripción y la síntesis de las proteínas dendríticas correspondientes que se encargan de estabilizar las sinapsis reforzadas. Hay una hipótesis según la cual las nuevas proteínas son “marcadas” para ser transportadas a las espinas dendríticas.

Realmente son varios los mecanismos pre y postsinápticos implicados en el desarrollo de la PLP. Se postula que un **mensajero retrógrado** lleva el mensaje de la neurona postsináptica a la presináptica para modificarla y determinar una mayor liberación de **quantas** (vesículas) de neurotransmisor. Este mensajero podría ser el óxido nítrico (NO).

1.1.4. Unas proteínas del citoesqueleto celular ponen a buen recaudo nuestros recuerdos

Parece que la plasticidad depende de los receptores de glutamato que se concentran en las **espinas dendríticas**, pequeñas protrusiones postsinápticas, con capacidad de remodelación constante. Se consideran el lugar de procesamiento y almacenaje de información en el cerebro.

La longitud, ramificación, densidad, forma y distribución de estas parecen estar influidos por varios factores (procesos de aprendizaje, desnutrición, privación sensorial, estrés, ...). Se componen por una cabeza esférica y un cuello estrecho, y se pueden clasificar según su forma:

- **Stubby**: gruesa, corta y sin cuello
- **Mushroom**: forma de champiñón y de cabeza grande
- **Thin**: fina y de cabeza pequeña.

Existe una relación entre el tamaño de la cabeza de la espina y los niveles de receptores AMPA:

- Las espinas delgadas y pequeñas (**espinas inmaduras**) son más plásticas (más capacidad de remodelación) y por tanto más susceptibles a la PLP
- Las espinas de mayor tamaño (**espinas de memoria**) son más estables y con menor plasticidad.

Estructuralmente, la **actina** es la que limita la morfología de la espina y le aporta su capacidad de remodelación, ya que es susceptible a procesos de polimerización-despolimerización de sus monómeros.

1.1.5. Otras actrices... las Rho GTPasas (guanosina trifosfatasa)

Si la inducción de la PLP depende de la morfogénesis de las espinas dendríticas, esta capacidad debe ser limitada para que el almacenamiento de información sea óptimo y no se pierda la información.

La familia Rho de **GTPasas** son un conjunto de proteínas G monoméricas pertenecientes a la superfamilia de RAS. Son reguladores de las vías de señalización que conectan los estímulos (extra e intracelulares) con el ensamblaje y organización de la actina. Trabajan en la cara interna de la membrana como interruptores para varias rutas de transmisión de señales, aunque también transmitiendo señales al núcleo para intervenir en procesos celulares muy importantes (ciclo celular, morfología, adhesión, movimiento, etc.).

En las espinas dendríticas se expresan en concreto tres GTPasas: **Rho**, **Rac** y **Cdc42** que interactúan con la actina en la morfogénesis, crecimiento y/o estabilización de las espinas dendríticas:

El calcio entra por los receptores NMDA y se une a la calmodulina activando así a la CaMKII. Esto a su vez activa la Rho A y la Cdc42 dando como resultado una inhibición de la **cofilina**. La función de esta proteína es despolimerizar los segmentos de actina. Al inhibirla se fomenta la mayor **polimerización de la actina** permitiendo su reorganización y crecimiento, lo cual mejora la neurotransmisión, aprendizaje y memoria.

La hipótesis sustenta que la polimerización de la actina sustenta los cambios estructurales asociados a la plasticidad estructural.

La creencia es que los cambios a largo plazo de las conexiones sinápticos son la base de la formación de la memoria, y estos cambios están sustentados por la **actina** que no sólo proporciona aporte estructural sino también sirve de anclaje de los receptores AMPA en la membrana. Por lo tanto, el **número de receptores AMPA** en la sinapsis en último término depende de las **Rho GTPasas**.

Estas proteínas no sólo están involucrados en procesos tan relevantes como el aprendizaje, sino también en procesos celulares vitales, o en el desarrollo de fenotipos celulares malignos, e incluso son responsables del desarrollo de trastornos neurológicos (síndrome de X frágil).

1.2 El mensajero retrógrado

Probablemente las alteraciones sinápticas de la PLP requieran cambios coordinados en las dos neuronas, la pre- y la postsináptica. En la neurona presináptica estos cambios acarrearán un aumento en la liberación de glutamato y por tanto mayor estimulación de la neurona postsináptica.

De transmitir la información a la neurona presináptica para esos cambios se encarga el **óxido nítrico (NO)** que participa en numerosos procesos biológicos dirigidos al mantenimiento de la homeostasis. Permea libremente a través de la membrana celular y es, junto a los endocannabinoides, el mensajero retrógrado más común.

No es un neurotransmisor convencional pues se libera tan pronto como se sintetiza y, en el cerebro, es sintetizado solo bajo demanda:

El incremento en la concentración de Ca^{2+} activa a la Ca^{2+} /calmodulina que estimula la síntesis de **NO** a través de la activación de óxido nítrico sintetasa (**ONS**). El NO se difunde a las membranas presinápticas donde activa la **guanilato ciclasa (GC)** que sintetiza **GMPc**. El aumento de GMPc activa la proteína kinasa dependiente de GMPc, la **PKG**, que acelera la endocitosis de las vesículas sinápticas del botón terminal y promueve la polimerización de actina y la formación de espinas dendríticas.

El NO seguramente esté implicado en cambios:

- **A corto plazo:** tasas de reciclaje y la disponibilidad de vesículas sinápticas
- **A largo plazo:** aumento de la disponibilidad de neurotransmisor mediante la formación de nuevos terminales sinápticos

1.3 Depresión a largo plazo (DLP)

La propiedad más notable de las sinapsis no es la transmisión informativa, sino la capacidad de alterar la **eficiencia** de esa transmisión, conocida como **plasticidad sináptica**.

- La estimulación de **alta frecuencia** (>10 Hz) aumentan la fuerza sináptica o **PLP**
- La estimulación de **baja frecuencia** (<10 Hz) disminuye la eficacia sináptica, fenómeno conocido como **depresión a largo plazo** o **DLP**.

Las modificaciones bidireccionales de la eficacia sináptica (PLP & DLP) se utilizan para la codificación de la memoria: tanto el fortalecimiento como el debilitamiento sináptico son necesarios para el almacenamiento óptimo de la memoria.

La DLP es afín a la PLP: ambas dependen de la activación de los receptores NMDA, tienen cursos temporales similares, requieren de la síntesis de proteínas y se consideran el **sustrato celular** de los procesos de **aprendizaje y memoria**.

1.3.1. Inducción de PLP frente a la inducción de DLP

La DLP se induce por la estimulación repetida de la neurona presináptica con bajas frecuencias y sin activación postsináptica, ya que esto genera un pequeño pero significativo aumento en el flujo de Ca^{2+} que, a través del receptor NMDA, desencadena la DLP.

1.3.2. ¿Es el Ca^{2+} el que decide si se desencadena la PLP o la DLP?

Una característica importante de la plasticidad dependiente de receptores NMDA es su especificidad sináptica: sólo se activan aquellas sinapsis cuyos receptores NMDA son estimulados por el glutamato liberado presinápticamente.

En la **PLP** el calcio es la señal que activa las **proteínas kinasas**, por lo que la **DLP** es consecuencia de la activación de **proteínas fosfatasas** que realizan justo la actividad contraria.

La DLP depende de una proteína fosfatasas dependiente de Ca^{2+} y calmodulina: la **calcineurina**, y de la **proteína fosfatasa 1 (PP1)**. Ambas proteínas eliminan el grupo fosfato de residuos de serina o treonina de distintas fosfoproteínas.

La calcineurina tiene mayor afinidad por el calcio que la CaMKII (PLP), de manera que el menor incremento en la concentración de este catión durante la DLP active preferentemente a la calcineurina, y no, a la CaMKII.

Mientras la CaMKII se mantiene activa mediante **autofosforilación**, las dos proteínas fosfatasas mencionadas son capaces de revertir ese proceso y así inactivar la CaMKII.

Lisman propone un hipotético **equilibrio** entre enzimas kinasas y fosfatasas que controlan la eficacia sináptica:

- Bajas concentraciones de Ca^{2+} activan la calcineurina. Ésta elimina el grupo fosfato de la **proteína inhibidora-1** o **I-1** cuya función es inactivar la **PP-1**. Al desactivar la I-1, la PP-1 puede realizar su trabajo de inactivar a la CaMKII y como consecuencia se **inhibe la exocitosis** de receptores AMPA. Esto induce la **DLP**
- Altas concentraciones de Ca^{2+} permiten que la calmodulina active a la **PKA** que fosforila (activa) a la **I-1** y suprime así la actividad de la **PP1**. Permite la **PLP**

La DLP se expresa mediante la **endocitosis** del receptor AMPA de las membranas sinápticas glutamérgicas. Este proceso endocitótico implica la invaginación de los receptores AMPA gracias a proteínas como la clatrina, y es regulado mediante proteínas fosfatasas dependientes de Ca^{2+} . Esto da lugar a un decrecimiento del tamaño de las espinas dendríticas.

1.3.3. *Alois Alzheimer y el acúmulo anómalo de la proteína β -amiloide, $\text{A}\beta$*

Se piensa que los **acúmulos de proteínas $\text{A}\beta$** son los responsables de los problemas iniciales de memoria en los afectados de Alzheimer, ya que éstos interfieren con los mecanismos celulares de la PLP y de la DLP.

Los oligómeros de $\text{A}\beta$ inhiben la LPL e inducen cambios similares a los que desencadena en la DLP, pudiendo estos cambios ser la base del deterioro cognitivo temprano observado en estos individuos.

1.4 Memoria implícita y plasticidad

Los experimentos de condicionamiento del miedo han aportado las pruebas más sólidas que unen el **aprendizaje implícito** con la **plasticidad sináptica** en el cerebro. Este condicionamiento implica a la amígdala donde la estimulación repetitiva y la persistencia del miedo aprendido requieren de la acción de PKA, MAPK y la activación de CREB. Además, un aumento de tráfico de receptores AMPA en las sinapsis de las neuronas de la amígdala.

Si en lugar de miedo se condiciona a un período de seguridad se observa DLP en las entradas de la amígdala. Por tanto, el miedo aprendido y el período de seguridad implican cambios opuestos en la fuerza sináptica de estas neuronas.

Otra forma de memoria implícita en el cerebro de mamíferos es el condicionamiento del reflejo de parpadeo. En este caso se encuentra una disminución en la actividad de las células de Purkinje dando lugar a una desinhibición de las neuronas del núcleo interpósito y el consecuente parpadeo. Esto muestra que la actividad de las células de Purkinje se pueden reducir como resultado de la DLP.

Estos trabajos proporcionan apoyo a la idea de la **facilitación sináptica** y la **depresión sináptica** como mecanismos **paralelos** para la codificación de la memoria.

2. LA MEMORIA

- **Aprendizaje:** proceso neurobiológico por el cual adquirimos información
- **Memoria:** proceso por el que somos capaz de utilizar o evocar la información

Son dos procesos vinculados: el aprendizaje requiere de un sistema de memoria que permita almacenar información; y para evocar eventos, conceptos o conductas debemos haberlos aprendido previamente.

El cerebro es un sistema de procesamiento y almacenamiento de información con una capacidad probablemente inimaginable. La estructura altamente ramificada de las neuronas permite no sólo la transmisión sino también la integración de las múltiples señales. El almacenamiento de la información es consecuencia de los cambios en las neuronas, conocido como **plasticidad:** cambios funcionales y estructurales . Gracias a la plasticidad pueden cambiar nuestros pensamientos, comportamientos y sentimientos.

Los recuerdos se dan a través de nuevas vías o vías facilitadas llamadas **engramas**.

2.1 Taxonomía de la memoria

Se puede clasificar la memoria en función del tiempo de retención o del tipo de información almacenada. Probablemente tengamos una capacidad ilimitada para aprender y recordar, y la información se procesa en distintas estructuras neuroanatómicas.

La capacidad para olvidar información es igualmente importante, pues contribuye a mantener la capacidad de almacenar información evitando la sobrecarga.

2.1.1. Dependiendo del tiempo durante el cual es eficaz

El proceso mnemónico comienza con el ingreso de información al SN a través de receptores sensoriales. Tras la adquisición (**codificación**), la información se almacena por algún tiempo, y atendiendo a ese **tiempo de “retención”** hay dos tipos de memoria:

Memoria a corto plazo (MCP): abarca la memoria sensorial (MCP propiamente dicha) y la memoria de trabajo:

- La **memoria sensorial** recoge la información a través de los receptores sensoriales. En menos de un segundo esta información desaparece o es transferida a la MCP, donde cada modalidad sensorial tiene su propio registro de memoria. Tiene una capacidad limitada (**7 +/- 2**) y requiere de una repetición continua para mantener la información. Nos permite llevar a cabo actividades de forma inmediata.

- La **memoria de trabajo** es un tipo de memoria declarativa y hace referencia a la capacidad para mantener información reciente el tiempo suficiente como para llevar a cabo una acción de una forma inmediata y secuencial. Es por tanto necesaria para dirigir la conducta hacia la obtención de un objetivo cuando la información ya no está presente. Es dependiente de la **corteza prefrontal**.

La diferencia entre estas dos memorias es que la **memoria sensorial** utiliza un solo sistema de memoria, mientras que la **memoria de trabajo** implica la activación de múltiples áreas cerebrales. Es de gran importancia pues nos permite solucionar problemas, planificar tareas o tomar decisiones.

Los problemas de planificación, indicativos de lesiones en el lóbulo prefrontal, se manifiestan con el **test de Wisconsin**. Aparece la perseverancia o comportamiento perseverante y la incapacidad de utilizar información nueva para cambiar de estrategia.

De los distintos modelos teóricos de la memoria de trabajo destaca el **modelo de Baddeley y Hitch (1974)**: la memoria de trabajo es un sistema encargado de almacenar y administrar, de forma transitoria, la información que se encuentra en uso para la realización de un trabajo específico.

Esta memoria se puede poner a prueba mediante el paradigma conductual de respuesta demorada, durante el cual se observa la activación de la corteza prefrontal dorsolateral. Otras áreas se activan dependiendo del tipo de información.

Memoria a largo plazo (MLP): mantiene la información un tiempo más prolongado. La transferencia selectiva de MCP a MLP tiene lugar mediante un proceso conocido como **consolidación de la memoria**. Este proceso no requiere como sustrato previo de una memoria reciente, ya que puede ser independiente de ésta.

2.1.2. Dependiendo de la naturaleza de lo que recordamos (Categórica)

En función de si la información se puede expresar mediante el habla o no, el almacenamiento y la recuperación varía:

- **Memoria declarativa**: también denominada **memoria explícita** hace referencia a la capacidad consciente de recuperar información relativa a **conceptos** (memoria semántica) y **eventos** de la experiencia personal (episódica). Es la memoria que suele verse afectada por la amnesia.
- **Memoria no declarativa o memoria implícita**: no se puede expresar mediante el habla y no está disponible para la consciencia: memoria procedimental (habilidades motoras), *priming* (habilidades perceptuales), aprendizaje asociativo (condicionamiento clásico y operante) y aprendizaje no asociativo (habituaación y sensibilización).

Estos tipos de memoria se retienen durante un tiempo variable.



2.1.3. La amnesia

La amnesia es la pérdida grave de la memoria o de la capacidad de aprender, generalmente causada por determinadas patologías: encefalitis, traumatismos, tumores, problemas cardiovasculares o alcoholismo.

- **Amnesia retrógrada:** pérdida de la memoria declarativa aprendida antes del momento en que tuvo lugar el suceso. No suele afectar a toda la memoria declarativa sino circunscribirse a los acontecimientos de meses o años previos a la lesión neurológica
- **Amnesia anterógrada:** incapacidad para formar nuevos recuerdos tras el traumatismo. Provoca un entretimiento del aprendizaje.

2.2 Localización de la memoria: Karl Lashley y Donald Hebb

Lashley dedujo, tras la ablación experimental de áreas corticales concretas en animales de laboratorio, que todas las áreas corticales están involucradas por igual en la formación de memorias. A día de hoy sabemos que esta afirmación no es correcta pero sí que los recuerdos se almacenan de forma difusa en toda la corteza.

Hebb propuso que la representación de un objeto en el cerebro consta de todas las neuronas corticales estimuladas por ese objeto. Estas neuronas se encuentran conectadas recíprocamente y mantienen la actividad sináptica para mantener la representación del objeto en la memoria. Es lo que se conoce como **circuito reverberante**. Si esta actividad se mantiene en el tiempo da lugar a modificaciones estructurales: **plasticidad**.

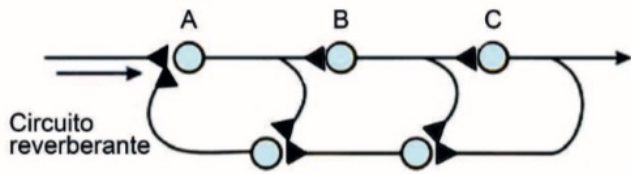
Un **engrama** es una red de neuronas que sustenta una **memoria** concreta.

Cada modalidad sensorial es capaz de reunir un grupo de neuronas de forma específica.

2.2.1. Circuito reverberante

La información procedente del medio ambiente es capturada y almacenada dentro de los circuitos propios de la modalidad sensorial correspondiente. Estos circuitos se componen por: una **neurona sensitiva aferente**, un grupo de neuronas que forman el **circuito**

reverberante y un par de **neuronas eferentes** que pueden llegar al **encéfalo** o a la **médula espinal** en función de la respuesta. La activación del circuito reverberante tiene lugar cuando la neurona aferente genera una nueva estimulación del circuito, prolongando así su actividad. Esa estimulación se produce a través de un axón que hace sinapsis con sus propias dendritas o a través de **interneuronas**:



Al pasar la estimulación por los puntos A, B y C, el impulso nervioso, además de continuar por la vía aferente, puede retornar hacia la primera neurona a través de una interneurona.

2.2.2. Estudio del paciente H.M. y la memoria declarativa

Para aliviar los ataques epilépticos constantes que sufría este paciente se le realizó una lobectomía de aproximadamente 8 cm de la corteza temporal bilateral. A posteriori se observó un gran deterioro de memoria:

- Amnesia retrógrada de unos años antes de la operación
- Amnesia anterógrada grave: incapacidad de formar nuevos recuerdos.

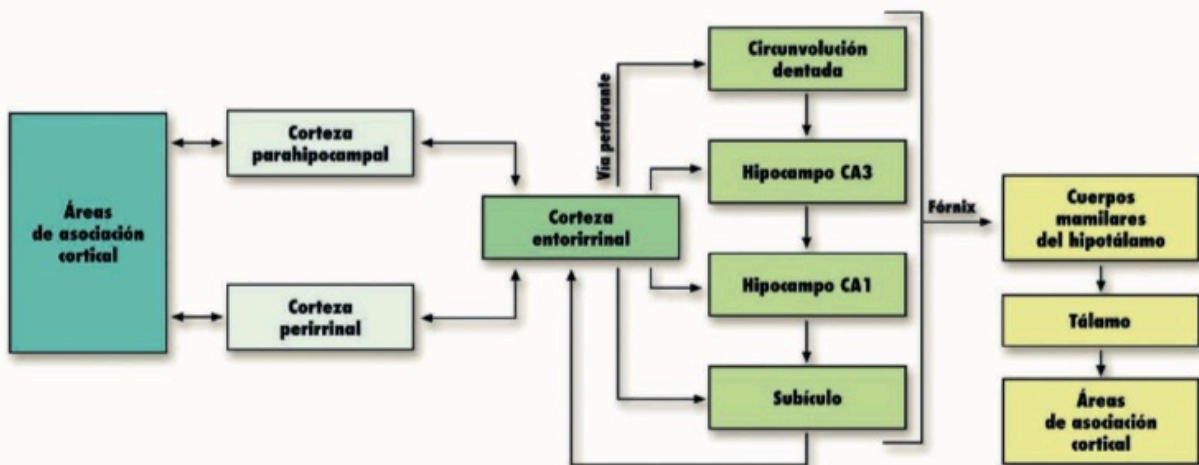
Un estudio mas exhaustivo evidenció que la incapacidad para aprender no era tal, ya que el paciente fue capaz de aprender distintos tipos de tareas implícitas pero no recordaba el componente declarativo del aprendizaje: no recordaba haberlas realizadas.

El lóbulo temporal medial parecía ser la estructura que subyace el aprendizaje y la memoria explícita.

2.2.3. Los lóbulos temporales mediales

Parece haber un grupo de estructuras importantes en la adquisición y consolidación de la memoria declarativa: **formación hipocámpica** y sus vías aferentes y eferentes.

La formación hipocámpica está formada por el **hipocampo** (CA1-CA4 = “*cornu de Ammonis*”), la **circunvolución dentada** o giro dentado y el **subículo**. Las áreas anexas, conocida como **corteza límbica del lóbulo temporal** está formada por la corteza entorrinar, corteza perirrinal (corteza rinal) y la corteza parahipocampal o postrrinal.



1. La información es procesada en las áreas de asociación cortical correspondientes
2. Es llevada a la **corteza entorrinal** a través de la corteza parahipocampal y perirrinal
3. A través de la **vía perforante** alcanza la **circunvolución dentada** y finalmente el **hipocampo**, que también recibe información de la amígdala relativa a las experiencias de tipo emocional (declarativa)
4. La vía eferente parte desde el **subículo** y devuelve, a través de la corteza entorrinal, la información procesada a las áreas desde donde se originó el proceso.
5. Además, desde el **hipocampo** y a través del **fórnix** se envía la información a los cuerpos mamilares del hipotálamo, núcleos dorsomediales del tálamo y a la corteza cerebral desde donde partió la información, lugar donde queda almacenada.

2.2.4. Casos R.B.; L.M. y W.H.

El estudio conjunto de estos y otros casos parecen indicar que:

- la lesión del **hipocampo** produce **amnesia anterógrada**, preservándose la memoria retrógrada
- las lesiones que afectan a la **corteza temporal adyacente** o al **tálamo dorsomedial** y a los **cuerpos mamilares** producen **amnesia retrógrada**, conservando la capacidad para adquirir nueva información.
- Las lesiones que afectan conjuntamente al hipocampo y a la corteza adyacente producen ambos tipos de amnesia
- La extensión temporal de la amnesia parece ser consecuencia de la extensión de la lesión del lóbulo temporal

2.2.5. Papel del diencefalo

Los daños sufridos por el paciente N.A. y detectados a partir de RMN incluían el **tálamo dorsomedial** y los **cuerpos mamilares**. No se conoce con exactitud la extensión de la lesión pues aún vive el sujeto. Aunque la amnesia anterógrada de N.A. no es tan grave como la de H.M. si pone de manifiesto la importancia de estas estructuras interconectadas.

Los estudios realizados con pacientes con **Síndrome de Korsakoff** también apoyan el papel del diencefalo en la memoria. Este síndrome es inducido por falta de vitamina B₁ (tiamina) por un consumo crónico de alcohol y se caracteriza por confusión, fabulación y déficits de memoria. La amnesia anterógrada es similar a la descrita en los pacientes N.A. y H.M., pero la **amnesia retrógrada** es mucho más severa y se puede extender hasta la infancia. Las autopsias revelan daños en los cuerpos mamilares hipotalámicos y los núcleos dorsomediales del tálamo, por lo que también ha sido denominada **amnesia diencefálica medial**. Otras estructuras con alteraciones son el tronco encefálico, la corteza, el cerebelo, etc.

2.2.6. Corteza cerebral y memoria declarativa

Los recuerdos se forman por la activación de redes neuronales localizadas de manera difusa en la corteza de asociación cerebral, y surgen tras la estimulación conjunta de éstas por un estímulo. Además, una misma neurona puede formar parte de distintas redes, lo que posibilita pasar de un recuerdo a otro fácilmente.

La **corteza de asociación sensorial** envía información al **hipocampo** de lo que está sucediendo. El **hipocampo** la procesa y la devuelve a través de las vías eferentes a las áreas donde se están consolidando los distintos aspectos. En la amnesia, sin la formación hipocámpica, los recuerdos quedan aislados y no podemos retrotraerlos: no tenemos qué recordar.

El análisis de diversos casos ha sugerido que el lóbulo temporal medio no es necesario para recuperar acontecimientos declarativos de la MLP. La recuperación de la información declarativa reciente depende del **hipocampo**, pero con el tiempo se independiza de esta estructura y pasa a depender de la **corteza prefrontal**. Por lo tanto el **hipocampo** es imprescindible para recuperar información durante el proceso de **consolidación** y **almacenamiento** posterior.

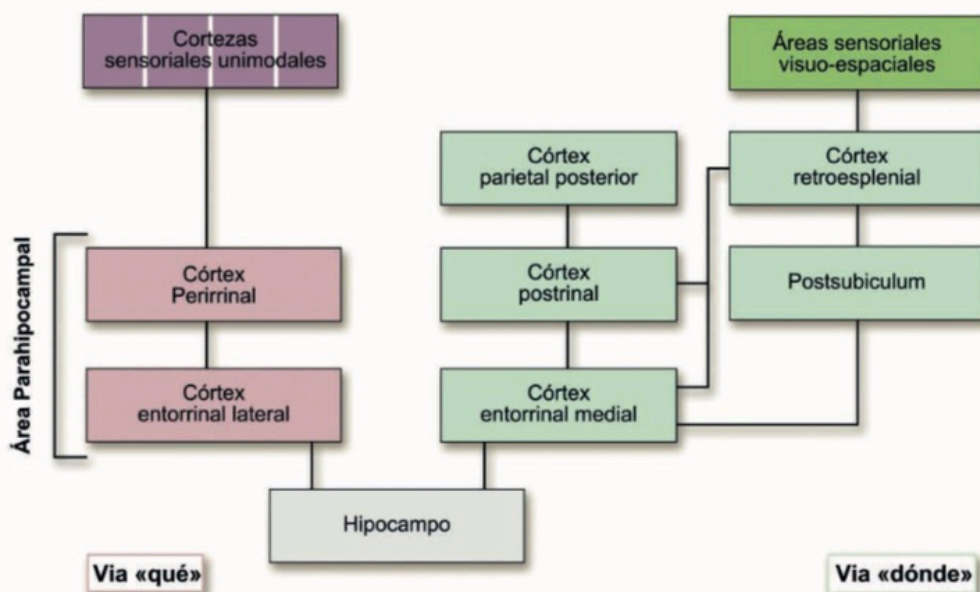
2.2.7. Endel Tulving y las memorias episódicas y semánticas

Tulving clasificó la memoria explícita en:

- **Memoria episódica:** hace referencia a acontecimientos pasados relacionados en el tiempo y espacio. Es dependiente del estado emocional y muy sensible al olvido y a las interferencias.
- **Memoria semántica:** está involucrada en información relativa a los hechos en sí mismos o conocimientos en general. Esta información suele estar compartida por otros hechos formando así el **conocimiento general**. Su adquisición es gradual y somos capaces de generar más conocimientos a través de deducciones o corolarios.

La **memoria episódica** es un conjunto de memorias perceptivas que se almacenan en las áreas de asociación sensorial. El **hipocampo** se encarga de “unir” la información sobre las características del evento que le llega a través de dos vías:

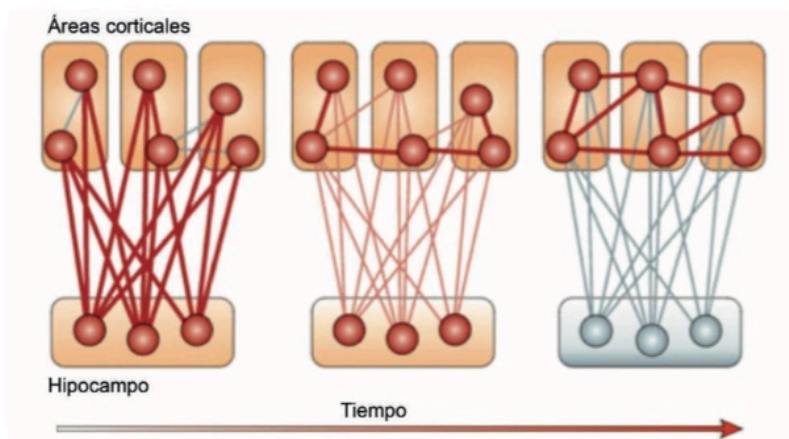
- **Vía del “qué”:** propociona información sobre un objeto o evento específico. Incluye: corteza entorrinal (lat) y perirrinal.
- **Vía del “dónde”:** proporciona información sobre el lugar y el contexto temporal. Incluye: corteza retrosplenial, corteza post-rinal y corteza entorrinal.



El **hipocampo** permite recuperar información almacenada en distintas áreas corticales durante un tiempo más o menos dilatado, pero no es el almacén final. El almacenamiento del conocimiento episódico ocurre en **áreas de asociación unimodales y polimodales** de la corteza implicadas inicialmente en el procesamiento de la información.

La **memoria semántica** es almacenada en distintas áreas corticales en forma de estructura asociativa. Cada vez que evocamos el conocimiento sobre un concepto, reconstruimos dicho conceptos a partir de distintos fragmentos de información, cada uno guardado en un almacén de memoria determinada.

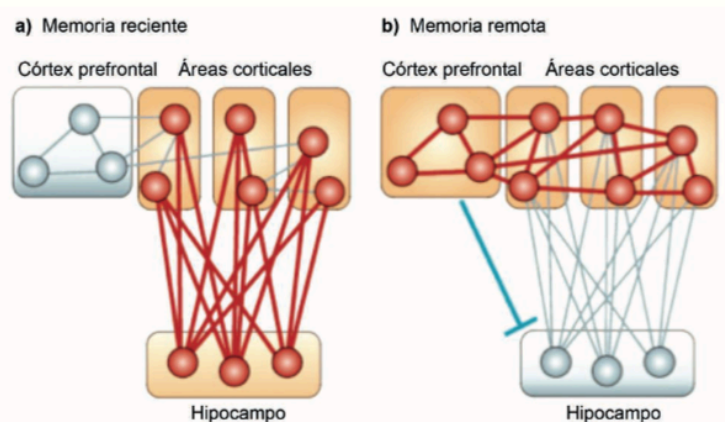
El fortalecimiento de las conexiones intercorticales permite la **independización** del hipocampo y que las características de una nueva experiencia se integren en áreas corticales que inicialmente codificaron las características relativas a esa experiencia nueva. Una vez independizada la información del hipocampo, la corteza prefrontal regula la actividad del hipocampo



La codificación de la información tiene lugar en áreas corticales, y la integración de esta información en el hipocampo. La activación continuada de la red hipocampo-cortical fortalece las conexiones cortico-corticales. Esto permite que los nuevos recuerdos se

independizan del hipocampo y se integren gradualmente con recuerdos corticales ya existentes. Los cambios en la fuerza entre hipocampo y córtex es rápida y transitoria, mientras que los cambios en las conexiones cortico-corticales es lenta y de larga duración.

- Si la nueva información entrante coincide con información ya almacenada, la corteza prefrontal inhibe la hipocampo (evita la redundancia de información)
- Si la nueva información no coincide con la información ya almacenada, no hay inhibición y el hipocampo participa en la elaboración de la memoria.



2.3 Memoria espacial

Una función importante del **hipocampo**, junto con la **corteza retrosplenial** es la de la **memoria espacial: ORIENTACIÓN**.

Se ha encontrado en taxistas un incremento en el tamaño de estas estructuras que correlaciona con los años de experiencia. Este descubrimiento fortalece la hipótesis de que el hipocampo almacena la información espacial del entorno, o que el tamaño de éste o su reorganización varía en función de las necesidades de orientación o navegación. Parece haber una **lateralización funcional**, ya que la correcta navegación espacial implicaba una mayor actividad del **hipocampo posterior derecho**. Cabe diferenciar la orientación a través de puntos de referencia (dependiente del hipocampo) del aprendizaje tipo estímulo-respuesta (dependiente de ganglios basales). Se ha hipotetizado que el área anterior del hipocampo estaría involucrada en la codificación de nuevas representaciones espaciales.

2.3.1 David Olton y Richard Morris, y sus laberintos

David Olton: **laberinto radial de ocho brazos**. La tarea consiste en recorrer los distintos brazos del laberinto para obtener la comida que se encuentra al final de cada brazo. Los animales lesionados en el hipocampo recorren un brazo más de una vez: no son capaces de recordar en qué brazos ya han estado y en cuáles no. Si sólo se coloca comida en unos determinados brazos, las ratas lesionadas si son capaces de aprender donde NO hay comida y evitan entrar a esos brazos, pero de los brazos que si tienen comida no recuerdan si los han recorrido.

Richard Morris: **laberinto de agua**. En una pequeña piscina con agua opaca se encuentra una pequeña plataforma sumergida que permite al animal descansar o escapar del agua. Los animales sin lesionar aprenden rápidamente a escapar del agua independientemente del punto de partida, mientras que los animales lesionados en hipocampo y estructuras anexas son capaces de aprender la tarea si parten siempre de un mismo punto (**aprendizaje estímulo-respuesta**) pero no si comienzan la prueba desde puntos aleatorios (**aprendizaje relacional**).

2.3.2. Tolman, los mapas cognitivos, y las células de lugar de John O'Keefe

Tolman propuso que los animales, mediante la exploración reiterada de un ambiente, creaban mapas cognitivos relativos a su entorno. A día de hoy sabemos que el espacio está representado en distintos sistemas cerebrales que no se restringen al hipocampo, sino que otras áreas como la corteza entorrinal, el subiculum, córtex frontal y parietal, etc., también están involucrados.

O'Keefe registraba neuronas en la capa CA1 hipocámpica con un patrón de disparo característico: las **células de lugar**. La localización con respuesta máxima sería el "**campo de posición**". Estas neuronas piramidales disparan o responden selectivamente cuando el animal se encuentra en un determinado lugar.

La combinación de las actividades de distintas células de lugar crearía un mapa neural interno que representaría un entorno concreto.

Las **células de lugar** son neuronas piramidales que se activan con las señales visuales, el movimiento del animal y otras pistas sensoriales: olfato, audición y aspectos

somatosensoriales. Además, estas neuronas son capaces de asociar localizaciones concretas con las experiencias que hayan tenido lugar.

La codificación de nuevos campos de posición no altera los previamente formados.

2.3.3. *El matrimonio Moser: May-Britt y Edward, y las células de rejilla/malla (grid cells)*

Otras células selectivas a la posición se encuentran en la corteza entorrinal media y en el subículum con un sorprendente patrón de disparo: se activan en múltiples lugares del campo abierto. A diferencia de las células de lugar, las células de rejilla se activan independiente del contexto, puntos de referencia o señales específicas. Probablemente indiquen la posición en relación a sus marcas, permitiendo la navegación espacial.

Junto con otras neuronas de la corteza entorrinal que reconocen la dirección de la cabeza y otras que detectan los límites de un espacio, forman redes con las células de lugar. Es una especie de GPS interno.

O'Keefe ha sugerido en su trabajo que los patrones creados por estas neuronas se ven influenciados por la forma del entorno, es decir, que se alinean con la geometría de los entornos.

Las respuestas de las células de lugar, junto con las células de rejilla de la corteza entorrinal, sugieren su especialización en la memoria de localización (teoría del mapa cognitivo, O'Keefe).

El hipocampo, además de asociar los estímulos sensoriales e interconectar acontecimientos con experiencias sensoriales asociadas a un evento, tiene un papel crucial en la memoria espacial. Es por lo tanto esencial para la **consolidación** de la memoria de hechos y eventos, así como para la **memoria espacial**. Estas interconexiones deben ser una característica clave de la memoria declarativa.

Cada ítem se codifica en un sistema multidimensional de acuerdo a aspectos concretos, de manera que se capturan todas las posibles relaciones entre los ítems codificados. Así, la activación de un ítem posibilita la recuperación de los ítems relacionados con éste.

2.4 Reconsolidación de la memoria

La capacidad de aprender y almacenar información, así como la de modificar y actualizar las memorias, es crucial para la supervivencia. La actualización de las memorias, la **reconsolidación** requiere de una reactivación de las huellas de memoria convirtiéndolas en lábiles.

La consolidación es un proceso lento que estabiliza la huella. Las memorias nuevas y las ya consolidadas pueden verse alteradas mientras estén activas. Son **lábiles** mientras puedan ser evocadas (**reactivación**).

La síntesis de proteínas se activa con la evocación de un recuerdo, y eso estabiliza la huella mnemónica después de su reactivación, la actualiza y la hace servible para una recuperación posterior.

La reactivación de una huella de memoria da lugar a dos procesos reclutados para la "labilización":

- **Desestabilización:** consecuencia de una degradación de proteínas (proteínas Shank) y poliubiquitinación (degradación de proteínas marcadas por la ubiquitina)
- **Síntesis de proteínas** dependiente de la reactivación: reconsolidación de la memoria que contrarresta el proceso de desestabilización y preserva la huella memoria. Implica rutas de control de la expresión génicas: PKA, PKC, KMAP, CaMKII, CREB y Zif268

La consolidación y reconsolidación comparten mecanismos moleculares comunes.

2.5 Memoria no declarativa

Los ganglios basales, el cerebelo, la corteza prefrontal, la amígdala y distintas áreas de la corteza de asociación son imprescindibles para sustentar los distintos tipos de memoria no declarativa. Dependiendo del tipo concreto de memoria no declarativa se ve implicada una estructura anatómica u otra.

2.5.1. Priming. Memoria perceptiva

Esta memoria supone un incremento de habilidades **perceptuales**. Implica reconocer estímulos nuevos y los cambios en los ya procesados. Es automática, sin participación de la consciencia. La detección de un estímulo crea una huella mnésica que, cuando es activada por el mismo estímulo, o similar, es recuperada más “ágilmente”.

El área cortical que se activa cuando se presenta un estímulo depende de la corteza de asociación que procesa dicho estímulo.

Un ejemplo de pruebas de priming perceptivo es la tarea de Gollins (1960) que consiste en la presentación de un estímulo, y posteriormente la presentación del mismo estímulo de manera fragmentada.

2.5.2. Condicionamiento clásico. Ivan Pavlov

Es una asociación entre dos estímulos:

1. Un estímulo neutro
2. Un estímulo incondicionado: es capaz por sí solo de provocar una respuesta incondicionada

Requiere de una exposición conjunta y repetida en el tiempo para el condicionamiento (asociación).

En función de la presentación de los estímulos se ve involucrado el cerebelo o también el hipocampo:

- Si el estímulo incondicionado se presenta después del estímulo condicionado, depende del **cerebelo**
- Si el estímulo incondicionado se presenta después del condicionado pero no terminan al mismo tiempo, depende del **cerebelo** y del **hipocampo**, probablemente porque requiere de la huella de memoria del estímulo condicionado.

2.5.3. Condicionamiento instrumental u operante. Edward Thorndike y Burrhus Skinner

Este aprendizaje se beneficia de la **experiencia**: las consecuencias de una respuesta dada incrementan o disminuyen las probabilidades de que la volvamos a repetir. La asociación

tiene lugar entre la **respuesta** y sus **consecuencias**. Aquí el reforzador toma especial relevancia, y puede ser natural (comida, agua, sexo) u otros (tabaco, dinero) que actúan de forma similar sobre los centros de recompensa.

Los circuitos neuronales implicados incluyen desde las **áreas de asociación sensorial** (aprendizaje perceptivo), hasta las **áreas de asociación motora del lóbulo frontal** (respuesta motora). La comunicación entre estas áreas:

- Vía directa: **vías transcorticales**
- A través de los ganglios basales y el tálamo

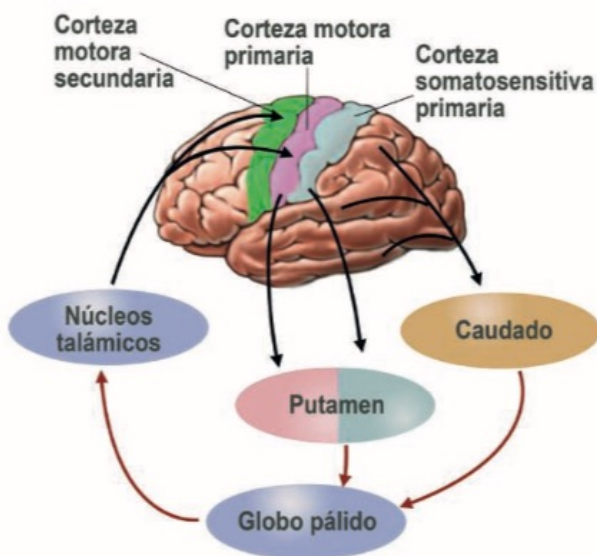
Además, la **corteza prefrontal** orienta y dirige la conducta hacia objetivos y los **ganglios basales** controlan los movimientos voluntarios.

Una tercera vía, a través del cerebelo y el tálamo, está involucrada en el aprendizaje procedimental.

2.5.4. Aprendizaje procedimental

Es la adquisición de habilidades con una gran **participación motora**. Requiere de una gran **retroalimentación** (errores) y **repetición**. Es un aprendizaje lento y laborioso.

Al inicio tiene un gran componente explícito y participan los **centros corticales**, pero con la práctica se produce la **automatización**, que implica una liberación de los centros corticales, desde la **corteza prefrontal** hacia los **ganglios basales** y el **cerebelo**:



1. El **cuerpo estriado** (núcleos caudado y putamen) recibe información sensorial relativa a los movimientos
2. La información motora se conduce hasta el **globo pálido** (ganglios basales)
3. Se elabora la información en los **ganglios basales** y, pasando por los núcleos talámicos, se transmite a distintas **áreas motoras** para la planificación.
4. Finalmente, la **corteza motora primaria** recibe la información y ejecuta los movimientos voluntarios requeridos.

En la enfermedad de Huntington (deterioro del núcleo estriado) y en la enfermedad de Parkinson (degeneración de las neuronas productoras de dopamina) se observan déficits en este aprendizaje.

Los núcleos basales y el cerebelo son fundamentales para el aprendizaje procedimental, junto con las **vías corticoestriocorticales** y **corticocerebelocorticales**:

- El **cerebelo** muestra las modificaciones estructurales o morfológicas propias del aprendizaje, con mucha actividad durante el proceso de **adquisición** de las destrezas motoras.
- Los **núcleos basales** junto a otras áreas motoras corticales, presentan una actividad constante durante todo el proceso de adquisición y/o recuperación. Se encarga de la **adaptación motora**.

2.6 El refuerzo

La **motivación** nos prepara para adaptarnos al ambiente en constante cambio, así, el tomar decisiones tiene una función adaptativa. Surge de la posibilidad de recompensa que podamos obtener o predecir, y está matizada por la valoración de la **recompensa** que dicha acción nos ofrece. Además, elegimos o preferimos los reforzadores que se obtiene de forma rápida y fácil.

2.6.1. Sistema de recompensa cerebral y sistema de placer

Tanto el refuerzo como la motivación son de gran importancia biológica ya que promueven el bienestar del organismo y su supervivencia. Además, el refuerzo puede modular el aprendizaje. Para el organismo es de especial importancia detectar y predecir la presencia de un estímulo reforzante. Extraemos de entre una gran variedad de estímulos aquellos con un alto valor reforzante, y dirigimos la conducta hacia la obtención de ese refuerzo. La **corteza orbitofrontal** participa en la selección de la conducta dirigida a meta, mientras que la ejecución conductual involucra a la **corteza prefrontal**.

2.6.2. James Olds y Peter Milner y el placer de la autoadministración de descargas eléctricas en el cerebro

En 1954, de forma fortuita, estos dos investigadores descubrieron que, al colocar electrodos de estimulación en una zona concreta, los animales de investigación buscaban autoadministrarse pulsos eléctricos. Los electrodos estaban colocados en la trayectoria de **axones dopaminérgicos** que se originan en el **área tegmental ventral** del mesencéfalo y se proyectan al **núcleo accumbens** telencefálico.

¡La liberación de dopamina desde el TGV tiene lugar ante la presencia de reforzadores naturales!

2.6.3. Vías dopaminérgicas

Los somas de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas están agrupadas en dos áreas encefálicas denominadas **área tegmental ventral** y **sustancia negra**, de las que parten las siguientes vías:

- Vía nigroestriada: Sustancia negra -> núcleo estriado
- Vía mesolímbica: TGV -> núcleo accumbens
- Vía mesocortical: TGV -> corteza frontal
- Vía dopaminérgica, la tuberoinfundibular: hipotálamo -> hipófisis. No es relevante en relación al refuerzo.

La **vía mesolímbica** es considerada el substrato anatómico central de los comportamientos relacionados con la **motivación**, la **recompensa** y la **conducta hedónica**.

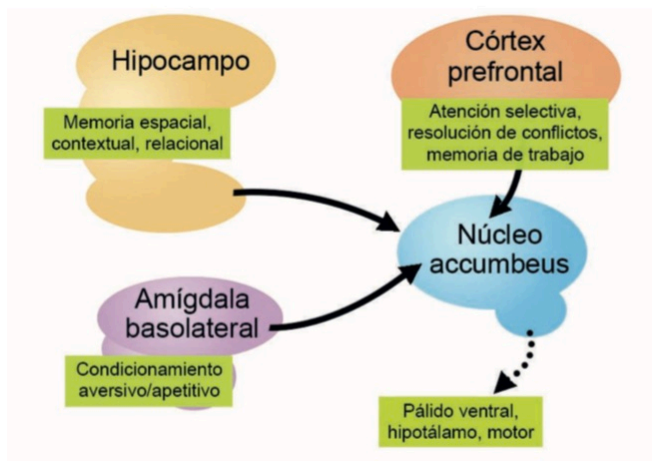
2.6.4. El núcleo accumbens

Las **neuronas dopaminérgicas mesolímbicas** (ATV -> Acc) están involucradas en conductas relacionadas con **reforzadores** primarios o secundarios.

El **núcleo accumbens** parece ser una estructura clave en los circuitos cerebrales responsables de la **motivación** y los involucrados en el **refuerzo**. En su mayoría son **neuronas espinosas gabaérgicas** que reciben **entradas glutamaérgicas** desde distintas áreas corticales corticales, y mediante sus eferencias regulan las ejecuciones motoras de distintos comportamientos. Está implicado en numerosos trastornos neurológicos y psiquiátricos (depresión, TOC, bipolaridad, ansiedad, Parkinson, Alzheimer y Huntington o la adicción).

Las aferencias excitatorias glutamaérgicas llegan al núcleo accumbens desde tres áreas principales:

- **Hipocampo**: esencial para la navegación espacial, procesamiento de las relaciones entre diferentes estímulos y reconocimiento de lo novedoso
- **Amígdala** (basolateral): formación de asociaciones entre estímulos que predicen consecuencias apetitivas o aversivas
- **Corteza prefrontal** (medial y lateral): guiar el comportamiento en situaciones que exigen atención, vinculación de comportamientos a través de contextos, evaluación de costes-beneficios, discrepancia entre resultados esperados y reales, etc.



La información corticolímbica converge en el núcleo accumbens de manera que no hay solapamiento entre las aferencias:

- Las **aferencias hipocámpales y amigdalinas** se sitúan en tallos **proximales** dendríticos
- Las **aferencias prefrontales** se distribuyen en los extremos **distales** dendríticos

De esta manera la información procedente de estructuras límbicas puede bloquear la información cortical, pero no al revés.

La principal **proyección** del núcleo accumbens es al **pálido ventral**. Este proporciona una entrada inhibitoria a los **núcleos medio dorsales talámicos**. Estos a su vez envían proyecciones a áreas **corticales prefrontales**. Es por tanto el principal **punto de control** sobre esta área cortical.

El **núcleo accumbens** se considera un **interface** límbico-motor: la información sobre los refuerzos se traduce a una respuesta conductual apropiada para obtener el refuerzo. La

dopamina se encarga de modular la sensibilidad de las neuronas Acc a las distintas entradas excitatorias. Lo hace a través de dos tipos de **receptores dopaminérgicos metabotrópicos**:

- **D₁**: incrementan la actividad adenilato ciclasa y por consiguiente aumenta el AMPc. Son los receptores **D1 y D5**
- **D₂**: inhibe la actividad adenilato ciclasa. Son los receptores **D2, D3 y D4**

Las neuronas dopaminérgicas del **ATV** codifican la discrepancia entre la recompensada esperada y la real (error de predicción de recompensa).

La liberación de **dopamina** en el Acc presenta dos estadios distintos: **tónico** o basal, y **fásico** o en ráfaga, dependiendo del tipo de estímulo que reciba el ATV

Las neuronas gabaérgicas del ATV (35-45%) pueden inhibir las neuronas espinosas del Acc en respuesta a estímulos aversivos, o contrarrestar a las neuronas dopaminérgicas cuando se encuentren a la espera de la recompensa. La inhibición de estas neuronas gabaérgicas (drogas) aumenta la liberación de dopamina: **desinhibición**

La capacidad de la dopamina para alterar la actividad de las neuronas espinosas en el Acc depende de las distintas afinidades de los receptores por esta catecolamina:

- **D₁**: tiene baja afinidad. Sólo son estimulados durante la **fase fásica**: facilita las **entradas límbicas** al Acc
- **D₂**: tiene alta afinidad. Son activados durante la **fase tónica**: facilita las **entradas corticales** al Acc

Las neuronas espinosas se mueven entre dos estadios electrofisiológicos:

- **Bajo**: neurona hiperpolarizada. No son capaces de generar potenciales de acción. El receptor NMDA está bloqueado, por lo que la información cortical (NMDA) no es capaz de inducir excitación en las neuronas espinosas (**D₁**), observándose sólo la acción de los receptores **D₂** (inhibitoria). Se corresponde por tanto a la **fase tónica** y las **entradas corticales**
- **Alto**: una activación glutamaérgica puede hacer que las neuronas se despolaricen y alcancen el estadio alto. Esto hace que el Mg^{2+} salte del canal NMDA, permitiendo la entrada de Ca^{2+} y la activación del receptor **D₁**. Esto permite que se mantenga el estado alto, generando potenciales de acción. Se corresponde a la **fase fásica** y las **entradas límbicas**.

Si en condiciones de estadio alto las neuronas reciben una estimulación de la corteza prefrontal se generan potenciales de acción. Sin embargo esta estimulación cortical por sí sola no es capaz de generar el cambio de estadio. Requiere la estimulación previa desde el **hipocampo** o la **amígdala**.

Muchos de los sistemas de recompensa del cerebro convergen en el Acc. El *Shell* del Acc (cubierta externa que rodea el *Core*) está involucrado en procesos motivacionales y recibe aferencias de tres estructuras:

- Hipocampo y subiculum ventral: información contextual y espacial
- Amígdala basolateral: información afectivo-emocional
- Corteza prefrontal: programación premotora o procesos atencionales y la evaluación cognitiva.

El equilibrio de estas aferencias está bajo control modulador de las **neuronas dopaminérgicas** del ATV:

- Las condiciones con recompensa promueven la liberación **fásica** de dopamina, manteniendo el comportamiento en curso potenciando selectivamente la estimulación **hipocampal**.
- Los comportamientos que no cumplen con las expectativas de refuerzo disminuyen la liberación de dopamina favoreciendo la atenuación **prefrontal** e impulsando nuevas estrategias conductuales.

El sistema de recompensa límbica está diseñado para optimizar los planes de acción. Los cambios resultantes en la transmisión dopaminérgica en el Acc parece ser responsable del fortalecimiento en las sinapsis.

2.7 En busca del rastro molecular del engrama

Las asociaciones propias de la memoria episódica están codificadas por cambios bioquímicos y estructurales en la conectividad. La neurociencia se ha planteado la localización de estas memorias o **engramas**.

- Richard Semon, 1921: primera conceptualización biológica de una memoria como **engrama**: cuando un conjunto de estímulos propios de una experiencia activan una población de neuronas se producen modificaciones físicas y/o químicas en estas neuronas (células de engrama) y sus conexiones. Así contribuyen al almacenamiento de la información. Cuando una parte de los estímulos originales aparecen nuevamente, estas células se **reactivan**.
- Karl Lashley, 1950: pionero en la búsqueda sistemática del engrama. Llegó a la conclusión de que los engramas de la memoria se extienden por toda la corteza cerebral sin una localización obvia
- Penfield y Rasmussen, 1950: primera evidencia de la localización de la memoria episódica en el **lóbulo temporal medial**. Confirmaron la importancia del **hipocampo** en la formación de la memoria episódica.
- Donald Hebb, 1949: aportó la naturaleza del engrama: ***las células que disparan juntas, permanecerán conectadas***.

El **hipocampo** es crucial para la memoria episódica (información del tipo de recuerdos que incluyen el qué-dónde-cuándo).

¿Qué células se activan durante la formación de la memoria? Para contestar hay que analizar la síntesis de proteínas que tiene lugar en estas neuronas. La síntesis de proteínas altera la bioquímica y la morfología celular, densidad de receptores y la excitabilidad/conectividad neuronal responsable del aprendizaje. Se ha estudiado los genes de **expresión inmediata temprana** (IEGs): se activan de forma transitoria y rápida, considerados la primera respuesta a un estímulo dado. El término **temprano** hace referencia a que son expresados en respuesta a un estímulo celular reciente, y el término **inmediato** al no requerir una síntesis de proteínas previa.

El estudio de genes de expresión temprana (Arc o c-fos) muestra que el patrón de expresión celular de estos genes varía según el contexto, y no varía la expresión ante una re-exposición a un ambiente ya conocido. Es decir, el engrama es altamente **específico** pero **lábil** para permitir flexibilidad.

2.7.1. La optogenética de Karl Deisseroth en Stanford

La **optogenética** es una técnica neurobiológica en la cual un haz de luz a una determinada longitud de onda permite controlar, en tiempo real, la actividad de determinadas neuronas modificadas genéticamente por la inserción de genes codificantes de proteínas sensibles a la estimulación por el haz de luz de longitud de onda determinada.

Para distinguir de entre las neuronas, cuáles se activan durante la formación de una memoria específica hay que hacer que la proteína fotosensible se exprese exclusivamente en las neuronas que son activadas en un momento concreto y que van a formar parte de una memoria.

EL desarrollo de un ratón transgénico solucionó este último aspecto. Se consiguió que, aunque muchas neuronas integren en su ADN el gen de la proteína canal responsable de la respuesta a la luz, sólo se transcribe este gen en las neuronas que se activan en un momento determinado gracias a la activación de una proteína transactivadora regulada por el promotor c-fos.

Mediante estas técnicas, Tonegawa ha demostrado que durante la formación de una nueva memoria se “reclutan” un conjunto de neuronas distribuidas en distintas áreas cerebrales. Se establece un patrón de conectividad específico durante el proceso de codificación y retención de esa memoria, independiente de la síntesis de proteínas. La interrupción del proceso de consolidación (inhibidores de la síntesis de proteínas) deteriora la estabilización y/o potenciación de las nuevas conexiones sinápticas.

La **conectividad sináptica** proporciona un sustrato para la memoria, mientras que el **fortalecimiento** de las sinapsis se requiere para la recuperación de la misma.

3. LA EPIGENÉTICA O EL POR QUÉ SOMOS TAN DISTINTOS DEL CHIMPANCÉ AUNQUE COMPARTAMOS EL 98% DE NUESTRO ADN CON ÉL

Durante mucho tiempo se ha considerado el ADN como responsable de las diferencias interindividuales. La publicación del genoma completo mostró que menos del 2% de éste era codificante para proteínas, por lo que el 98% restante, aparentemente sin función, se denominó **DNA basura**.

El proyecto internacional **ENCODE** (*Encyclopedia of DNA Elements*) descifró el ADN basura, ahora llamado **DNA oculto** y vio que, además del ADN codificante, la mayor parte del ADN son **elementos reguladores**: la mayor parte del genoma se dedica a su propia regulación. Teniendo en cuenta que estamos formados por más/menos 40 billones de células, con 200 tipos de células con morfología y funciones bien diferenciadas, parece imposible que menos de 25.000 genes den lugar a esa variedad celular.

Las diferencias fenotípicas que se producen entre gemelos monocigóticos, y entre nosotros o con la vejez se deben a **presiones ambientales** a las que están sometidos durante el transcurso de la vida. Estas presiones modifican la **expresión** de genes concretos posibilitando esas divergencias fenotípicas.

Conrad Hal Waddington, 1942, acuñó el término **epigenética** para distinguir la información codificada en los genes y aquella que efectivamente se expresa. Actualmente las interacciones entre genes y ambiente hacen referencia a las alteraciones en la expresión génica que no conllevan cambios en la secuencia de las bases nitrogenadas.

La **epigenética** se define como el estudio de los cambios en la expresión de los genes que son heredables por mitosis y/o meiosis, sin alterar la secuencia del DNA y que pueden ser reversibles. Estos cambios implican cambios heredables en el fenotipo.

De los mecanismos de control de la expresión génica, o **mecanismos epigenéticos** básicos, el primero sugerido fue la **metilación**.

3.1 Las modificaciones covalentes de la cromatina pueden silenciar o activar genes

Los **mecanismos epigenéticos** son esenciales para, entre otros procesos, la **diferenciación celular**. Estos procesos determinan qué genes se activan y cuales no, y en que momento del desarrollo, así como el grado de transcripción o represión de dichos genes, dando lugar a esos 200 tipos de células diferentes.

El fenotipo depende por lo tanto no sólo de la secuencia de ADN sino del epigenoma: **expresión selectiva de genes**.

En las células eucariotas ese ADN se encuentra “empaquetado” junto a unas proteínas (**histonas**) formando la **cromatina**. El grado de condensación de la cromatina puede ser:

- Muy condensada: **heterocromatina**: dificulta la transcripción
- Poco condensada: **eucromatina**: facilita la transcripción

La cromatina cuyo grado de condensación depende del tipo celular, momento del ciclo celular, momento del desarrollo, etc., es la **heterocromatina facultativa** (a diferencia de la heterocromatina constitutiva asociada a la estructura e integridad del cromosoma).

Mediante la acción de complejos enzimáticos se puede modificar covalentemente el ADN y las histonas: **metilación** del ADN, **acetilación** y **metilación** de histonas, o **microARNs** no codificantes. Estas modificaciones alteran la transcripción de un gen y resultan en una **memoria celular** encomendada la control transcripcional de la célula.

Las **histonas** son un complejo multiproteico que regula la expresión génica controlando el acceso al ADN de los factores de transcripción. Ese control se realiza mediante el denominado **código de histonas**. Este código consiste en modificaciones post-traduccionales en las colas amino (NH_2^-) de estas proteínas (histonas) e incluye: metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación, glicosilación, ADP-ribosilación, etc. Estas modificaciones se combinan para dar lugar a distintos tipos de interacciones sinérgicas o antagónicas que regulan el acceso a la maquinaria transcripcional.

- **Metilación del ADN**: hace referencia a la adición de grupos metilo (CH_3) a un dinucleótido CpG (**Islas CpG**: citosina, C, situada contigua a una guanina, G, del ADN, unidas a través del fosfato, p). Conlleva el **silenciamiento** de la expresión del gen en cuestión y sirve de **marca** para otras acciones epigenéticas (como el código de histonas). Para modificar la condensación del ADN requiere de unas proteínas denominadas **metil-CpG** que guían la desacetilasas, promoviendo así el empaquetamiento del ADN.
- **Acetilación de Histonas**: acetilación o desacetilación de los residuos de lisinas de las histonas. La acetilación de los residuos de lisina conllevan una pérdida de cargas positivas lo cual reduce las interacciones entre ADN e histonas.

- **Acetiltransferasas (HAT):** añaden grupos acetilo (acetilan residuos de lisina de las histonas H3 y H4) dando lugar a la hiperacetilación de las histonas. Se **descondensa** el nucleosoma y la transcripción génica se posibilita.
- **Histonas desacetilasas (HDACs):** llevan a cabo la acción contraria: dan lugar a histonas hipoacetiladas y a la **condensación** del nucleosoma, favoreciendo el **silenciamiento** génico.
- Co-activadores de la transcripción integradores de rutas de transducción de señales poseen actividad acetiltransferasa: inducen la relajación de la estructura de la cromatina en la zona del promotor del gen en cuestión.
- **Metilación de Histonas:** la **metiltransferasas** metilan los residuos de arginina, lisina e histidina, favoreciendo la transcripción génica o reprimiéndola, según el residuo a modificar:
 - Metilación de lisina de la histona H3 en los residuos 4, 36 o 79: genes activos en eucromatina
 - Residuos 9, 27 o 56: represión génica de heterocromatina del genoma.

3.2 Moléculas menomgénicas en la cromatina

Debido a que los recuerdos humanos subsisten a la vida media de cualquier molécula biológica, un sistema mnemónico molecular debe estar basado en una molécula biológica muy duradera. Esa molécula debería ser el **ADN**. Francis Crick, 1984: *“la memoria podría codificarse mediante pequeñas alteraciones en áreas particulares del ADN cromosómico”*. La cromatina contribuye al almacenamiento de la información mediante **modificaciones epigenéticas**.

La **acetilación** promueve un cambio en la estructura de la cromatina que facilita la transcripción génica. Ese proceso de acetilación de histonas aumenta rápidamente tras la actividad neuronal, pudiendo sustentar los cambios en la expresión génica propios de procesos como la **PLP** y la **memoria**.

La relación entre epigenética y plasticidad fue puesta de manifiesto por Eric Kandel: la expresión génica y los cambios epigenéticos son necesarios para la plasticidad sináptica. Distintos **paradigmas conductuales** conllevan modificaciones en las histonas en distintas regiones cerebrales, como el condicionamiento al terror contextual. A su vez, la carencia de acetilación en la histona H4 (propio de la vejez) conlleva déficit de aprendizaje. El **código de histonas** propone un conjunto específico de cambios bioquímicos en respuesta a tipos de **experiencias** conductuales. Esta combinación de modificaciones son necesarias para la formación y/o consolidación de la memoria.

La maquinaria celular que modifica a la cromatina interfiere con el correlato celular de la memoria.

Junto a las modificaciones de las histonas, los cambios en la **metilación del ADN** pueden ser un componente molecular crítico en la formación y mantenimiento de la memoria.

Los procesos de aprendizaje y memoria dependen de la **síntesis de proteínas**, por lo que las modificaciones epigenéticas tienen que actuar modulando los programas de expresión génica según la lectura marcada por la epigenética. Estos programas dependen de “cascadas intracelulares de señalización” y de la activación de factores de transcripción

que se unen a secuencias específicas en el promotor génico. Destaca la **calcineurina** como candidato para la memoria molecular.

Los genes pueden ser permisivos o disruptivos de la memoria, y la combinación de estos genes inclina la balanza a favor de los eventos que promueven la plasticidad sináptica y la formación de memoria. En este marco hipotético, la represión transcripcional dependiente de la actividad neuronal es crítica para el establecimiento de la plasticidad sináptica y la formación de memoria.

3.3 ¿Podemos heredar el temor de nuestros padres, o incluso, el de nuestros abuelos?

Kerry Ressler se preguntó esto, y estudió si el condicionamiento deja huella en el cerebro de los descendientes del individuo condicionado. Encontró una herencia de ese condicionamiento, y concluyó que la única explicación posible es que los cambios epigenéticos mediados a través del espermatozoides de los animales condicionados han pasado a la siguiente generación.

Sabemos que la expresión de los genes puede ser modulada por mecanismos epigenéticos. Esas **modificaciones epigenéticas** participan en un gran número de procesos: memoria inmunológica, aprendizaje y memoria, respuesta al estrés o patologías (esquizofrenia y depresión). La labilidad del estado epigenético en los primeros estadios (desarrollo embrionario, lactancia y pubertad) puede dar lugar a ciertas **predisposiciones** susceptibles a los mecanismos epigenéticos.

El **desarrollo embrionario, la lactancia y la pubertad** son los periodos más susceptibles para modificar el patrón de marcas químicas de la cromatina. Entre los factores medioambientales están la dieta, el estrés o la edad.

Los mejores cuidados de las crías en el periodo postnatal conlleva una modificación del epigenoma del receptor de glucocorticoide en el hipocampo (disminuye la metilación, aumenta la transcripción), lo que se traduce en una menor respuesta al estrés. Así, en humanos que han sufrido maltrato en su infancia se observa una mayor metilación del promotor de este mismo gen (menos transcripción, peor respuesta al estrés). A su vez, la realización voluntaria de ejercicio físico induce la fosfoacetilación de la histona H3 en el hipocampo, y las tecnologías de reproducción asistida disminuyen el estado de metilación del ADN en múltiples loci maternos.

El **grado de metilación** del ADN puede generar distintas enfermedades, incluyendo diversos tipos de cáncer que requieren la metilación y desmetilación simultánea de distintos genes. Igualmente, el envejecimiento está asociado al aumento y disminución de la metilación del ADN dando lugar a trastornos neurológicos, inmunológicos o cancerígenos propios de los individuos de cierta edad.

El **epigenoma** es más sensible a **factores ambientales** que el propio genoma, y varios factores ambientales han sido implicados, como contribuyentes, a la patogénesis de distintos trastornos mentales. Así, las modificaciones en la actividad desacetilasa pueden dar lugar a patologías como el sdo. de Rett, el Alzheimer o el Huntington, mientras que cambios en el patrón de metilación del ADN dan lugar al sdo. de X-frágil o la esquizofrenia.

4. EL FACTOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF): LA EPIGENÉTICA Y LA PLASTICIDAD SINÁPTICA

Los cambios en la conectividad sináptica dependientes de la actividad, y sus consecuentes modificaciones estructurales, subyacen al aprendizaje y la formación de la memoria.

La estimulación eléctrica inductora de la PLP en las sinapsis glutamérgicas induce la liberación de la **BDNF**, una proteína denominada **factor neurotrófico derivado del cerebro**:

- Efecto presináptico: contribuye a la PLP temprana por modificación de proteínas ya existentes. Incrementa la liberación de neurotransmisor.
- Efecto postsináptico: mantiene la PLP tardía, incrementando la sensibilidad de los receptores NMDA y AMPA mediante aumento de la conductancia. Requiere liberación continua.

El BDNF está involucrado en procesos de vital importancia: supervivencia, diferenciación y proliferación neuronal durante el desarrollo del SN. Las neurotrofinas participan en las conexiones sinápticas y pueden ser moduladoras de la plasticidad neuronal. Las específicas del SN son: factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (**BDNF**), neurotrofina 3 (NTF3) y neurotrofina 4/5 (NTF4/5).

El BDNF se libera por un mecanismo exocitótico dependiente del Ca^{2+} , y se une y activa, de forma pre y postsináptica, dos proteínas receptoras transmembranales diferentes:

- **Receptor TrkB**, de alta afinidad
- **Receptor de la neurotrofina p75^{NTR}**, de baja afinidad.

La activación de **TrkB** inicia tres cascadas, vías que proporcionan los mecanismos necesarios para la expresión de productos génicos concretos inducidos por el BDNF en las sinapsis activadas:

- **Vía PLC γ** : incrementa los niveles intracelulares de Ca^{2+} y conduce a la activación de CaMKII y fosforila a CREB
- **Vía PI3K**: activa a kinasas como Akt, que finalmente fosforila a CREB
- **Cascada MAPK**: conduce directamente a la fosforilación de CREB

La fosforilación de **CREB** conlleva a la síntesis de proteínas, factores de transcripción o proteínas relacionadas con la maquinaria sináptica.

El BDNF a bajas concentraciones causa la despolarización de la membrana de las neuronas (disparo de potencial de acción), y la inducción de la PLP conlleva un incremento en la expresión de BDNF, así como la de su receptor TrkB y la inserción y endocitosis de éste.

En las sinapsis glutamérgicas, la activación inducida por BDNF (vía MAPK) aumenta la liberación de **glutamato** y la fosforilación de proteínas como la **sinapsina**. Ésta se asocia con la membrana de las vesículas sinápticas y es un sustrato de la vía de señalización MAPK. La fosforilación de la sinapsina aumenta el acoplamiento de pequeñas vesículas sinápticas, aumentando así la liberación de **glutamato**.

La presencia de BDNF en neuronas hipocámpales da lugar a un aumento en la transmisión excitatoria de esas neuronas.

Los cambios inducidos por el BDNF probablemente son transitorios. Por tanto, esos efectos iniciales deben ser continuados por cambios en las estructuras sinápticas que se sostengan en el tiempo contribuyendo a la PLP.

El BDNF también contribuye a la **plasticidad estructural** a través de la **vía MAPK** que induce un aumento en el número de espinas dendríticas e induce la polimerización de la actina mediante la activación de las Rho GTPasas (Rho A, Rac y Cdc42) que inhiben la cofilina. A través de la señalización de TrkB, el BDNF es uno de los mecanismos clave para la PLP. Además es capaz de aumentar su propia transcripción a través de un mecanismo mediado por **CREB**, y puede aumentar la expresión de sus propios receptores plasmáticos, o regular su propia liberación. Estas propiedades contribuyen a la **estabilización de las conexiones sinápticas**.

Se ha comprobado el papel del BDNF en el **aprendizaje y la memoria** mediante modelos animales: el ARNm del BDNF aumenta en el hipocampo de ratas después del entrenamiento en distintos laberintos. Esa regulación se extiende a otras áreas cerebrales como la amígdala.

El BDNF es uno de los numerosos productos génicos necesarios para la formación de la memoria, y participa en otros procesos como la supervivencia y diferenciación neuronal, estructura y función de circuitos neuronales y la regeneración neuronal. La alteración en sus concentraciones se relaciona con **enfermedades neurológicas** (Alzheimer, Parkinson, Huntington, ELA).

Los **efectos ambientales** tempranos pueden afectar a los niveles de BDNF y, a largo plazo, perturbar la actividad cerebral. Los **cambios epigenéticos** en los residuos de histonas de las regiones promotoras del gen BDNF se producen a través de la activación de los receptores NMDA, y la metilación de ese gen también es susceptible al control epigenético. Así, determinados estímulos ambientales (estrés, nutrición, drogas, etc.) dan lugar a cambios epigenéticos que modifican la expresión de BDNF entre neuronas/individuos. La capacidad de respuesta del BDNF a través de las múltiples vías de señalización celular subrayan su función en las redes neuronales reguladas por la actividad.

