

NEUROFISIOLOGÍA BÁSICA

José Luis Quintanar Stephano



NEUROFISIOLOGÍA BÁSICA

D.R. © Universidad Autónoma de Aguascalientes Av.
Universidad No. 940 Ciudad Universitaria C.P. 20131,
Aguascalientes, Ags.
www.uaa.mx/direcciones/difusión/editorial/index.htm

D.R. © José Luis Quintanar Stephano

ISBN: 978-607-7745-67-9

Impreso y hecho en México / Printed and made in México

índice 9 Introducción

Capítulo 1

13 La célula

- 15 1.1 Célula
- 16 1.2 Estructuras celulares
- 19 1.3 Compartimentos celulares
- 20 1.4 Homeostasis
- 20 1.5 Difusión
- 22 1.6 Osmosis
- 24 1.7 Transporte activo
- 26 1.8 Endocitosis
- 27 1.9 Exocitosis

Capítulo 2

29 Tejido Nervioso: Neurona y neuroglía

- 31 2.1 La neurona
- 33 2.2 Células de neuroglía
- 33 2.3 Transporte axoplásmico
- 35 2.4 Excitabilidad neuronal
- 37 2.5 Potencial de membrana en reposo
- 40 2.6 Potencial de acción

Capítulo 3

45 Comunicación interneuronal

- 47 3.1 Sinapsis
- 49 3.2 Los neurotransmisores
- 52 3.3 Liberación del neurotransmisor
- 54 3.4 El receptor neuronal
- 56 3.5 Convergencia y divergencia
- 56 3.6 Suma y oclusión
- 57 3.7 Plasticidad sináptica
- 58 3.8 Neuromodulación

Capítulo 4 59

Respuestas reflejas

61 4.1 Reflejos neuronales

Capítulo 5 65 El

receptor sensorial

- 67 5.1 Percepción sensorial
- 68 5.2 Receptores sensoriales
- 68 5.3 Actividad eléctrica del receptor
- 69 5.4 Principios básicos de la conducción sensorial

Capítulo 6 73 Percepción

sensorial: Sensaciones

- 75 6.1 Las sensaciones
- 76 6.2 Tacto
- 77 6.3 Propiocepción
- 78 6.4 Presión y vibración
- 79 6.5 Frío y calor
- 80 6.6 Dolor

Capítulo 7 83 Sistema

Nervioso Autónomo

- 85 7.1 Organización funcional del sistema nervioso autónomo
- 87 7.2 Funciones de los sistemas simpático y parasimpático
- 90 7.3 Organización del hipotálamo
- 91 7.4 Funciones hipotalámicas

Capítulo 8 97

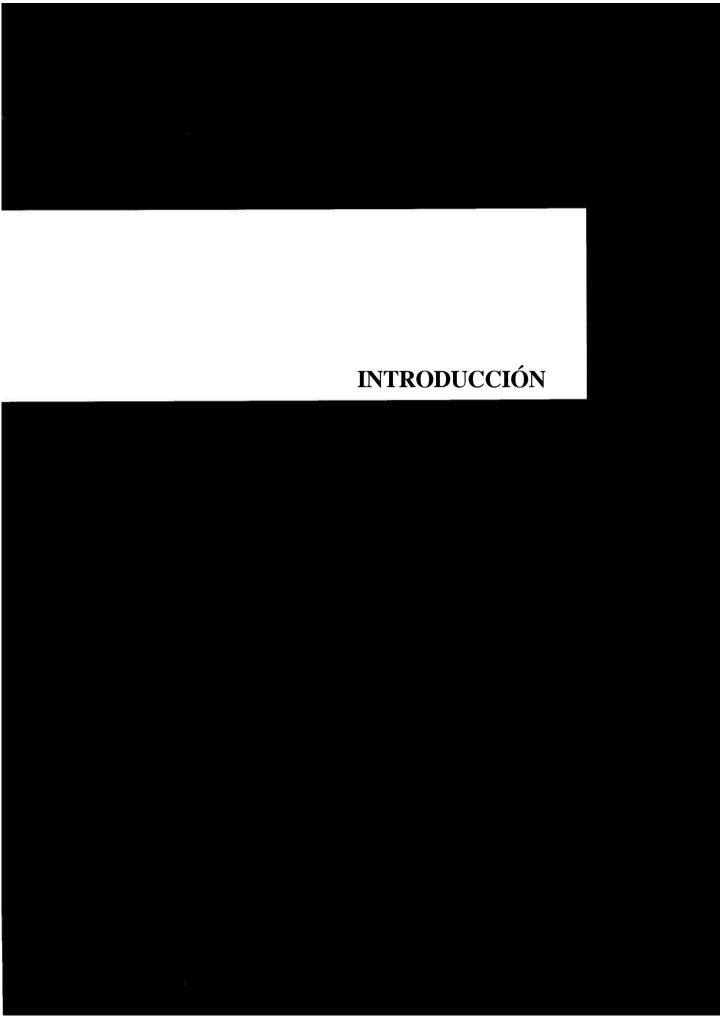
Sistema Límbico

- 99 8.1 Organización del Sistema Límbico
- 100 8.2 Funciones del Sistema Límbico
- 101 8.3 Sistema Límbico y emocionalidad

Capítulo 9 105

Aprendizaje y Memoria

- 107 9.1 Aprendizaje y memoria
- 112 9.2 Dominancia cerebral
- 113 9.3 Lenguaje
- 115 Bibliografía
- 119 Glosario



La Fisiología es la ciencia que estudia la función de las diferentes estructuras de un organismo desde un punto de vista integral. Al ser la Fisiología un conjunto de procesos activos, constantemente se crea un ambiente interno propicio tanto para las estructuras que lo generan, como para las restantes, que en conjunto se traduce en la sobrevida del organismo.

La *Neurofisiología* estudia las funciones que realiza el sistema nervioso. Este estudio lo realiza, por un lado, siendo él propiamente el objeto de estudio independientemente de otros sistemas, y por el otro, estudiando aquellas funciones que modula, coordina o regula, en otros sistemas.

El contenido de este texto es dar a conocer la fisiología del sistema nervioso, donde se requiere tener en cuenta los principios biológicos que pueden regir la actividad de la unidad clave: la neurona. Primero con los elementos comunes a cualquier tipo celular y después a aquellos que le confieren su propiedad excitable.

Una vez comprendidos estos principios es necesario definir cómo la neurona establece conexiones con otras neuronas y así constituye un circuito cerrado o abierto capaz de generar funciones superiores como la memoria, el aprendizaje o sencillamente un arco reflejo.

Una neurona en sí misma poco se distingue entre los diferentes grupos de animales en la escala filogenética; sin embargo, la manera de asociarse y establecerse redes complejas entre ellas, es como se pueden producir fenómenos como la conciencia o la facultad de predecir un evento.

El presente texto maneja un aspecto importante de la Neurofisiología: la forma de cómo adquiere la información que va a procesar. Para esto, se estudia una proyección del propio sistema, que es denominado sistema sensorial y que además de ser indispensable para sus propios fines, lo utiliza para obtener datos relativos al estado de los otros sistemas que va a coordinar.

En las últimas décadas, las neurociencias han sufrido un impulso muy significativo con el apoyo de nuevas técnicas de estudio y con la fusión o pérdida de las fronteras con otras ciencias, como la genética, la biología molecular, la bioquímica, la informática, la robótica, etcétera.

Una de las intenciones que tiene este libro es tratar de forma integrada el estudio del sistema nervioso, partiendo de las formas sencillas hacia las complejas, para que el lector inicialmente cuente con los elementos que le permitan comprender la conjunción simultánea de diversos fenómenos fisiológicos y así poder explicar la base neuronal de muchas de las manifestaciones de la conducta humana.

Otra de las finalidades que se persiguen en este libro es presentar al estudiante un texto que le resulte, dentro de la complejidad que por sí mismo pudiese tener el sistema nervioso, lo más didáctico posible, tanto en la estructura de su contenido, como en su lenguaje, apoyado en esquemas que faciliten su comprensión.

Este libro está diseñado para estudiantes o personas interesadas en la neurofisiología; particularmente para los alumnos de las carreras de Psicología, Medicina, Optometría, Estomatología, Biología, Enfermería, entre otras, y pudiese ser utilizado como libro de texto, como apovo o de consulta.

En contraste con las grandes obras de la literatura científica sobre neurociencias donde el carácter distintivo es el aspecto analítico y de amplia información, este texto propone una breve descripción con un enfoque sintético y básico, sin menoscabo de los temas clave para el entendimiento de esta ciencia.

Los nueve capítulos que constituyen esta obra comienzan con el tema de la célula como preámbulo para estudiar el tejido nervioso, que incluye a la neurona y a la glía. Después, se estudia la forma que tienen las neuronas para comunicarse entre sí, y establecen respuestas reflejas, empleando receptores sensoriales como fuente de información e integrándola como sensaciones. Posteriormente, las funciones que desempeña el sistema nervioso autónomo, como el sustrato instintivo de control involuntario y, finalmente, aquellos que conforman el conjunto conductual y superior como el sistema límbico, aprendizaje y memoria.

Este libro se puede considerar como una guía de estudio con un sentido introductorio a la neurofisiología básica. Así, para aquellas personas que pretendan profundizar con información mucho más precisa, es aconsejable la consulta de libros o artículos de revistas especializadas en temas igualmente específicos.

LA CÉLULA

 \prod

La célula como unidad de todo ser vivo, sus compartimentos, la función de cada una de sus estructuras, el mantenimiento de su homeostasis y los mecanismos mediante los cuales se transportan las sustancias a través de su membrana plasmática, son los temas que corresponden a este capítulo.

1.1 Célula

Por definición, célula es la unidad anatómica y funcional de todo ser vivo. Las funciones básicas que realiza una célula son la respiración, la nutrición, el crecimiento, la secreción, la excreción, la reproducción, la excitabilidad y la adaptación. Estas funciones tienen como finalidad mantener la vida de la propia célula, así como perpetuar la especie.

No todas las células son iguales. En un organismo pluricelular, la especialización es una de las características más importantes de la célula; es decir, ellas desarrollan, por un lado, cierta actividad preponderante sobre otras funciones, y por el otro, una morfología distinta entre ellas; es frecuente que su forma y estructura vayan de acuerdo con su función. Este hecho, en algunos casos, implica que pierdan o disminuyan alguna de sus otras funciones. Por ejemplo, las neuronas o los miocitos, especializados en la excitabilidad o en la contractilidad, respectivamente, han perdido su capacidad de reproducción.

Cuando una célula especializada se asocia con otra diferente y realizan una función específica, se les conoce como **tejido**; por ejemplo el nervioso, el muscular, el epitelial y el conectivo. De igual forma, cuando dos o más tejidos se asocian y participan en una función común, constituyen un *órgano*; por ejemplo, el corazón, el cerebro y el hígado. Cuando se integran diferentes órganos que desempeñan una misma función general, se les denomina **sistema**; por ejemplo, el digestivo, el respiratorio, el reproductor, el endocrino y el nervioso. Y así, finalmente, cuando se integran los distintos sistemas y trabajan armónicamente, se constituye un *individuo*.

1.2 Estructuras celulares

La célula está formada por diferentes estructuras responsables tanto de su morfología como de sus funciones (Figura 1.1). Estas estructuras son:

- a) Membrana plasmática: presenta un grosor aproximado de 7.5 nm y está formada básicamente por una capa bilipídica y pro teínas; entre sus funciones está la de servir como barrera limí trofe con el medio extracelular y permitir el paso de sustancias selectivamente a través de ella. Los lípidos que la constituyen son principalmente fosfolípidos como la fosfatidiletanolamina y fosfatidilcolina. El extremo globular de los lípidos es en gran medida soluble en agua, por lo que se le conoce como la porción hidrofílica y se localiza tanto hacia la cara externa acuosa de la célula, como hacia su interior en contacto con el citoplasma. El otro extremo de cola es altamente insoluble en agua, por lo que se le llama porción hidrofóbica, y se encuen tra hacia el interior de la propia membrana. Las proteínas de la membrana son de diferentes tipos y cada cual realiza sus funciones respectivas que han sido clasificadas en:
 - Estructurales: son las que cruzan la membrana de lado a lado (integrales) y las que sólo se presentan hacia la cara externa o interna de la membrana (periféricas) y pueden actuar como enzimas, antígenos, moléculas de adhesión celular y evitando el reconocimiento del complemento.
 - Transportadoras: acarrean sustancias a favor de gradien tes de concentración.
 - Bombas: transportan iones a través de la membrana gas tando energía por parte de la célula.
 - Canales: cuando son activados, estas proteínas permiten el paso de iones hacia dentro o hacia fuera de la célula.
 - Enzimas: realizan actividad catalítica sobre la superficie de la membrana, a diferencia de las estructurales, que lo ha cen hacia el interior de la membrana.
 - Receptores: actúan como elementos de reconocimiento e interacción de sustancias que proceden del espacio extracelular, como los neurotransmisores, moduladores u hor monas.
- b) Citoplasma: es la matriz celular que contiene a los organelos e inclusiones. En una de sus áreas, el citosol, se realizan algunos procesos metabólicos como la glucólisis. Otros elementos del citoplasma, como el citoesqueleto, participan en la movilidad y tráfico intracelular.
- c) Núcleo: está formado por unidades de membrana; en su inte rior contiene el material genético constituido en cromosomas. Los cromosomas están formados por genes y éstos por ácido desoxirribonucleico (DNA) envueltos por unas proteínas co nocidas como histonas. En el DNA radica la información sufi ciente para mantener la herencia y gobernar la mayoría de las acciones de la célula a través de su emisario, el ácido ribonu cleico (RNA).

- d) Nucléolo: en la mayoría de las células existe dentro del núcleo un nucléolo, estructura conformada de RNA; constituye el ini cio de la formación de los ribosomas implicados en la síntesis proteica.
- e) Citoesqueleto: es la red o entramado de la célula que se presen ta en forma de filamentos que son de naturaleza proteica. Las proteínas que lo caracterizan se han clasificado en tres tipos, dependiendo del diámetro del filamento:
 - Microfilamentos: (4 a 6 nm) que corresponden a la actina, miosina, y dineína.
 - Filamentos intermedios: (8 a 14 nm), entre ellos se encuen tran neurofilamentos, queratina, vimentina y desmina.
 - Microtúbulos (15 nm), constituidos por diferentes tipos de tubulina.

Entre sus funciones se pueden distinguir la de mantener la estructura celular, la contracción muscular, permitir la locomoción, dirigir el tráfico interno tanto de sustancias como de otros organelos, la formación del huso mitótico e interconector entre la membrana plasmática y el núcleo.

f) Complejo de Golgi: está formado por un conjunto de estructuras membranosas en forma de láminas (cisternas) y de vesículas cer canas al núcleo y asociadas al retículo endoplásmico rugoso y a lisosomas. El complejo de Golgi constituye un sitio de síntesis y maduración de productos tanto para ser empleados por la propia célula (proteínas de recambio como los de la membra na plasmática), como para la exportación (hormonas, neurotransmisores, etcétera).

g) Retículo endoplásmico:

- Granular o rugoso: es una estructura tubular formada de membrana asocia'da a una gran cantidad de ribosomas, por lo que su función está dirigida a la síntesis de proteínas.
- Agranular o liso: de igual forma que el granular, está for mado por túbulos membranosos localizados en el citoplas ma pero carece de granulaciones, es decir, de ribosomas. Está implicado funcionalmente en la síntesis de esteroides y en el proceso de destoxificación de la célula.
- h) **Peroxisomas:** son pequeñas vesículas de 0.3 a 1.5 micrómetros de diámetro, semejantes a los lisosomas, que presentan en su interior enzimas como urato-oxidasa, D-aminoácido-oxidasa, catalasa, que participan en la destoxificación de productos metabólicos como el peróxido de hidrógeno.
- i) **Ribosomas:** presentan un tamaño de 30 nm de diámetro, aproximadamente, y lo conforman dos subunidades que contienen diversas proteínas como RNA. Existen dos tipos de ribosomas que se encuentran libres en el citoplasma, y los que se hallan asociados a otras estructuras, como al retículo endoplásmico rugoso llamados polirribosomas. En ambos casos, su función es la síntesis de proteínas.

- j) Centrólos: corresponden a un par de estructuras cilindricas localizadas cerca del núcleo y están constituidas por una proteína llamada tubulina. Participan durante la división celular formando parte el huso mitótico.
- k) Mitocondrias: son estructuras globulares o filamentosas formadas por unidades de membrana (semejante a la plasmática) cuya función es proveer a la célula de energía química en forma de un compuesto llamado adenosintrifosfato (ATP), producido a través de un proceso conocido como fosforilación oxidativa, el cual utiliza como substrato los productos del metabolismo como los azúcares, proteínas y lípidos. El ATP es la fuente principal de energía para desarrollar cualquier trabajo por parte de la célula.
- Lisosomas: son vesículas membranosas que en su interior contienen una gran variedad de enzimas, como las proteasas, que rompen a las proteínas, glucosidasas, que actúan sobre los azúcares, desoxirribonucleasas y ribonucleasas, que degradan a los ácidos nucleicos, y la lisozima, que es antibacteriana. Dada su actividad degradativa, se les considera como el sistema digestivo de la célula.
- m) **Cilios** *y flagelos:* ambos elementos son proyecciones de la célula que son semejantes en composición a los centriolos formados de tubulina, y su función, en el caso de los cilios, está ligada a la movilidad de partículas (moco o polvo) en la superficie celular de epitelios; y en el caso de los flagelos, a la locomoción, particularmente en los espermatozoides.

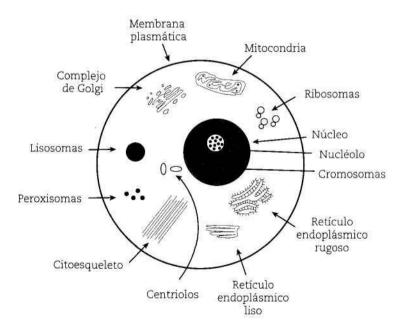


Figura 1.1 Célula modelo con todas las estructuras u organelos intracelulares.

1.3 Compartimentos celulares

Existen diferentes espacios donde se ubican los distintos líquidos que constituyen a una célula o donde ésta desarrolla su interacción con otras (Figura 1.2). El paso de sustancias de un lado a otro de la célula implica necesariamente su referencia y su contenido.

- Espacio intracelular: es el área comprendida dentro de la célula y está limitada por la membrana plasmática.
- Espacio extracelular: es el área que se encuentra fuera de la célula.
- Espacio intercelular: es el compartimento comprendido entre célula y célula.

Es frecuente referir al espacio extracelular como intercelular y puede ser correcto ya que lo extracelular también puede estar entre célula y célula.

Por otro lado, existe un concepto que implica un espacio, llamado *medio interno*, el cual se refiere al ambiente que rodea a la célula y que corresponde al espacio extracelular. Éste es el medio de donde la célula obtiene sus requerimientos y presenta las condiciones necesarias para su funcionamiento. Por ejemplo, es de donde obtiene el oxígeno que necesita y a donde va el bióxido de carbono de su respiración; de donde toma los azúcares, lípidos, proteínas, vitaminas, electrolitos y agua, y vierte los productos de su metabolismo. Este medio es el que provee a la célula una temperatura y un pH óptimos para su funcionamiento.

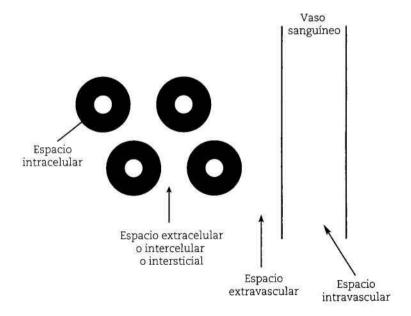


Figura 1.2 Compartimentos o espacios en relación con las células o vasos sanguíneos. El medio interno corresponde al espacio extracelular.

1.4 Homeostasis

El buen funcionamiento de la célula depende de las condiciones en que se encuentre su medio interno. Cuando este medio interno permanece relativamente constante se le llama **homeostasis.** Las fluctuaciones o aiustes que sufre el medio interno para mantenerse relativamente constante obedecen a los llamados mecanismos de retroalimentación negativos. Por ejemplo, la célula, para su buen funcionamiento, necesita una cantidad adecuada de glucosa, pero ésta disminuye debido a su consumo continuo por la propia célula, entonces se activa un mecanismo que incrementa la disponibilidad de la glucosa; sin embargo, el mecanismo no es tan preciso y la glucosa sobrepasa la demanda celular, entonces, se inhibe este mecanismo y la disponibilidad de la glucosa vuelve a disminuir, creándose así un sistema de fluctuación constante pero que en promedio se mantiene relativamente en equilibrio. Éste es un caso de retroalimentación negativa donde el estímulo (caída de glucosa) genera una respuesta (subida de glucosa) y esta respuesta inhibe o contrarresta al estímulo. Por otro lado, y menos frecuentes, existen los llamados mecanismos de retroalimentación positivos, donde el estímulo produce una respuesta y esta respuesta, en lugar de inhibir, induce un aumento en la magnitud del estímulo. creando una mayor respuesta y así sucesivamente. En general, en estas condiciones se genera una alteración del medio interno.

Se considera como **estrés celular** cualquier alteración del medio interno que pueda poner en riesgo la integridad de la célula, por ejemplo, un aumento en la temperatura, disminución de los niveles de glucosa, caída del pH, etcétera.

1.5 Difusión

En una solución química existen dos participantes: el soluto y el solvente. El soluto es la sustancia que se disuelve con el solvente y éste es lo que disuelve al soluto. Por ejemplo, si se agregan 5 gramos de NaCl a un volumen con 100 mililitros de agua, el NaCl es el soluto y el agua el solvente. Si se deja simplemente el NaCl en el agua, éste terminará por disolverse. En este punto, se encontrará la misma cantidad de NaCl en cualquier parte del volumen que se tome, es decir, el soluto se habrá difundido homogéneamente hacia todo el volumen que lo contiene. El desplazamiento de las partículas del soluto en el solvente se debe a que presentan su propia energía de movimiento, llamada energía cinética. El paso o movimiento de un soluto que se encuentra en una área de mayor concentración hacia una de menor concentración en un solvente y que tiende al equilibrio se deñne como **difusión** (Figura 1.3).

Ahora bien, considerando una célula que presenta una membrana semipermeable, la velocidad de difusión con la que pasa un soluto de una zona a otra, depende de diversos factores:

- La diferencia de sus concentraciones (gradientes): a mayor di ferencia de concentración entre una área y otra, mayor será su velocidad de difusión, e inversamente, a menor diferencia, menor difusión.
- Si se incrementa la temperatura, la energía cinética de las moléculas también aumenta, por lo que a mayor grado de ca lor, mayor será la difusión, y a menor calor, menor difusión.

- Si el área de la membrana por la que pasará el soluto es más grande, mayor será la velocidad de difusión, y a la in versa, si es más pequeña, la intensidad de la difusión será menor
- Si el grosor de la membrana es mayor, tardará más tiempo en difundir la sustancia, y a la inversa, a menor grosor, más rapidez.
- Si la distancia que tiene que recorrer la partícula es mayor, tardará más tiempo en llegar, por lo que a mayor distancia, menor la velocidad de difusión, y a la inversa.
- Dada la naturaleza lipídica de la membrana, las sustan cias añnes a lípidos difundirán con mayor rapidez que las hidrofílicas.
- La presencia de un mayor número de canales favorece la velocidad de la difusión y un menor número la disminuye.
- Si el tamaño de la molécula es grande, tendrá mayor dificultad para pasar la membrana en relación con una molécula pequeña, por lo que la velocidad de difusión se verá restringida al tamaño molecular.
- Si las partículas por difundir presentan carga eléctrica (po sitivas o negativas) y el canal de la membrana también, la velocidad de difusión dependerá del tipo de carga que pre senten ambos. Cargas iguales se repelen, lo que dificultaría la difusión, mientras que las cargas diferentes la facilitarían.
- Si en un lado de la membrana se halla una carga eléctrica definida y tiene la misma polaridad que la partícula por di fundir, ésta tendrá menor facilidad para difundir respecto a la que presenta diferente polaridad.
- La presión a la que se encuentran sometidas las soluciones tanto en el espacio extracelular como intracelular afectará la difusión de un soluto. A mayor presión, mayor difusión, y a menor presión, menor difusión.
- En la membrana plasmática existen proteínas que actúan como transportadores en favor de gradientes, lo que au menta la velocidad de difusión. A este tipo de difusión se le conoce como difusión/acuitada.

Para tratar de entender el concepto de difusión durante el transporte de sustancias a través de la membrana plasmática, imagine una membrana de celofán con poros que divide a un recipiente en dos compartimentos que contienen agua, el izquierdo y el derecho. El tamaño del poro será lo suficientemente grande para que pasen tanto las moléculas de glucosa como las de agua. Si se añade glucosa en el compartimento izquierdo, ésta pasará al derecho a una velocidad que dependerá de la concentración de glucosa, de la temperatura del agua, del área y número de poros que tenga el celofán y de las dimensiones de los compartimentos. Finalmente, terminará en equilibrio la concentración de glucosa en ambos lados del celofán. La analogía con la membrana plasmática consiste en que en la membrana existen canales que serían el equivalente a los poros del celofán y las sustancias difundirán hacia el interior o al exterior de las células dependiendo de dónde se localice un menor gradiente.

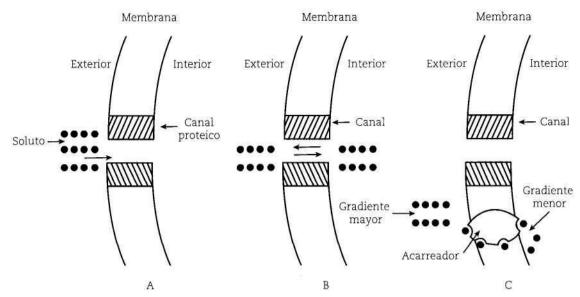


Figura 1.3 Difusión simple y facilitada a través de la membrana plasmática. En A se observa que el soluto está más concentrado en el exterior y por lo tanto pasará por el canal proteico hacia el interior hasta llegar al equilibrio entre el exterior y el interior como se ve en B. En C la difusión se da con ayuda de un acarreador de membrana a favor de un gradiente, igualmente hasta llegar al equilibrio.

1.6 Osmosis

Si se considera el caso anterior, el celofán presenta poros por donde la glucosa puede difundir dependiendo de su concentración; sin embargo, si los poros fueran lo suficientemente pequeños para que la glucosa no pudiese pasar del compartimento izquierdo al derecho, entonces el agua iría hacia el izquierdo para tratar de equilibrar las concentraciones (Figura 1.4). Al paso de un solvente hacia donde se encuentra un soluto a través de una membrana semipermeable se le conoce como osmosis. La membrana plasmática es selectiva y existen sustancias que por su tamaño no pueden salir o entrar a la célula, por lo que generan un movimiento de solvente hacia donde éstas se encuentren. En general, el agua es considerada como el solvente universal y es el principal actor de la osmosis en los seres vivos. La fuerza que ejerce el agua sobre la superficie del compartimento que contiene al soluto, generada por las partículas no difusibles, se le denomina **presión osmótica.** Esta presión depende del número de partículas del soluto; si mayor es el número, más agua arrastrarán y por consiguiente mayor presión, y a la inversa, si es menor el número, menor será la cantidad de agua que se movilice y ejercerá menor presión. Si una célula tiene canales selectivos que sólo permiten el paso de agua en cualquier sentido, pero no de glucosa, y ésta se encuentra dentro de la célula en altas concentraciones, la célula experimentará un aumento de su presión intracelular por el agua, y si es suficiente la cantidad de la glucosa, se hinchará y hasta puede hacerla estallar. El caso contrario sería si la glucosa estuviese en altas concentraciones en el espacio extracelular, pues la célula perdería agua y se arrugaría. Cuando las concentraciones de solutos o tonicidades se encuentran dentro del rango normal en ambos lados de la membrana plasmática, la célula no sufre ningún cambio morfológico significativo. Cuando

las concentraciones de soluto están relativamente equilibradas y no producen cambios osmóticos se les deñne como **soluciones isotónicas**. Cuando la solución tiene más concentración de solutos en el exterior de la célula respecto al interior, se le llama **hipertónica** y en el caso de que esté menos concentrado el exterior respecto al interior, **hipotónicas** (Figura 1.5).

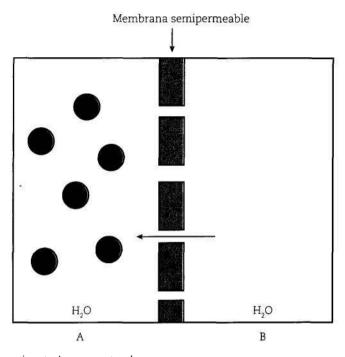


Figura 1.4 Principio de Osmosis. En el compartimento A se encuentra el soluto disuelto en agua, separado del compartimento B por una membrana semipermeable que sólo deja pasar las moléculas de agua, no las de soluto; por tanto, bajo este principio, el agua pasará hacia donde se encuentra más concentrado de soluto con una tendencia a equilibrar las concentraciones, lo cual nunca se podrá dar.

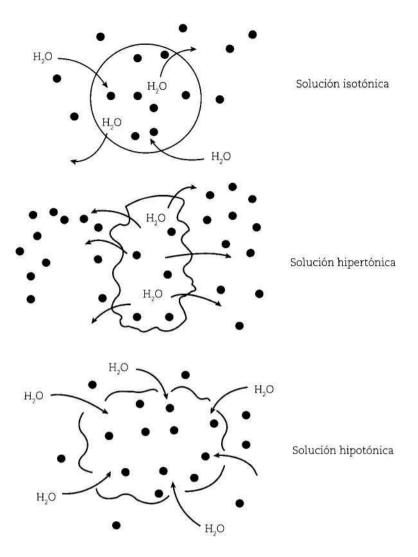


Figura 1.5 Tonicidad celular. La osmosis depende del soluto, del solvente (agua) y de la membrana semi impermeable. Cuando la célula se encuentra en una solución en la que la concentración de solutos está relativamente equilibrada en el exterior con el interior, se le llama isotónica. Cuando el soluto se encuentra más concentrado en el exterior en relación con el interior y el agua tiende a salir, se le denomina hipertónica. En el caso de que la concentración de solutos sea muy baja en el exterior respecto al interior y el agua tiende a entrar, se le define como hipotónica.

1.7 Transporte activo

Tanto la difusión como la osmosis son mecanismos mediante los cuales hay flujo de sustancias con la tendencia a igualar concentraciones y se pueden dar independientemente de que exista una célula, pues la energía necesaria para realizar su trabajo proviene de las propias moléculas; por tal motivo, a ambas se les agrupa en el concepto de *transporte* pasivo; sin embargo, el *transporte activo* es aquel que requiere de energía por parte de la célula (ATP), donde participan pro-

teínas de membrana y pueden crear un gradiente de concentración. La tendencia natural de la difusión y la osmosis es el equilibrio de las concentraciones, mientras que la del transporte activo es crear diferencias de concentración en ambos lados de la membrana (Figura 1.6).

La energía que requiere la célula para el transporte activo la obtiene de la hidrólisis del ATP por la enzima ATPasa que forma un complejo proteico con proteínas transportadoras que actúan como bombas propulsoras presentes en la membrana plasmática. Es común nombrar a las bombas dependiendo del ion o de la molécula que transportan, por ejemplo, la bomba de sodio-potasio, la de calcio, la de cloro. Como ejemplo, si los canales específicos para el calcio se encuentran abiertos, los iones de calcio difundirán hasta encontrarse en iguales proporciones en ambos lados de la membrana; posteriormente, los canales se cierran y no hay más difusión, pero se requiere que haya mayor cantidad de calcio en el interior, entonces la bomba de calcio comienza a introducirlo en contra de un gradiente con su respectivo gasto de energía.

Una forma de ahorro de energía para transportar sustancias a través de la membrana es aprovechando la actividad de una bomba para transportar más de una sustancia. El *cotransporte* se da cuando la proteína transportadora, además de llevar una sustancia, acarrea otra en el mismo sentido, por ejemplo, la bomba de sodio al introducir sodio, arrastra glucosa simultáneamente hacia el interior. El *contratransporte* se da cuando con la misma proteína transportadora, al mismo tiempo, mientras se lleva una sustancia en un sentido, se acarrea otra en sentido contrario. Por ejemplo, en algunas células como las epiteliales tubulares renales, el transportador que introduce sodio, acarrea simultáneamente hacia el exterior iones hidrógeno.

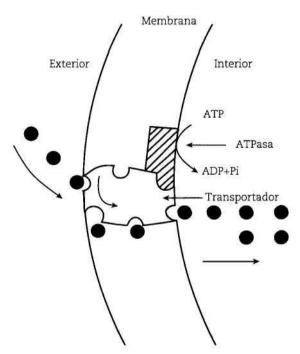


Figura 1.6 Transporte activo. Este tipo de transporte gasta energía por parte de la célula ATP e implica la participación de un transportador membranal, el cual generará una diferencia de concentración opuesta al fenómeno de difusión.

1.8 Endocitosis

La membrana plasmática puede realizar movimientos mediante los cuales se engloben sustancias, detritus, células o microorganismos, incorporándolos hacia su interior. A tal fenómeno se le llama **endocitosis**. En general, la endocitosis se ha dividido en dos tipos:

- Fagocitosis: es la ingestión de detritus, células o microor ganismos englobadas por un proceso de evaginación mem branal, formándose una vacuola intracelular. Esta vacuola se asocia con lisosomas que contienen enzimas para de gradar su contenido. Sólo algún tipo celular como los macrófagos o neutróñlos realizan esta función.
- Pinocitosis: es la ingestión de sustancias en solución en globadas por un proceso de invaginación de la membrana. La degradación del contenido vesicular es semejante al de fagocitosis. Este mecanismo de ingestión es básico para la incorporación a la célula de moléculas grandes como algu nas proteínas y lo realizan la mayoría de los distintos tipos celulares (Figura 1.7).

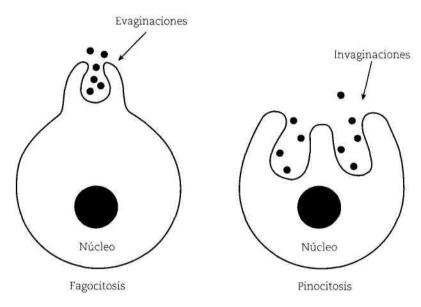


Figura 1.7 Fagocitosis y Pinocitosis. Cuando la célula emite proyecciones membranales (evaginaciones) para incorporar sustancias o partículas sólidas, se le llama fagocitosis. Cuando la célula incorpora sustancias generalmente en solución y con invaginaciones de la membrana, se le denomina pinocitosis. En ambas situaciones la célula gasta energía para realizar esos transportes.

26

1.9 Exocitosis

En el proceso de endocitosis, los movimientos de membrana, así como de granulos o vesículas en su tránsito intracelular, requieren de la energía producida por la célula: el ATP. Al proceso de sacar o liberar sustancias de la célula hacia el exterior se le conoce como exocitosis (Figura 1.8). Este hecho implica igualmente gasto de ATP, estructuras del citoesqueleto y además, proteínas de reconocimiento tanto de la membrana plasmática, como de la vesícula secretora y el ion calcio. La exocitosis puede ser tanto de la eliminación de sustancias de desecho (excreción), como de la liberación de sustancias útiles (secreción). La secreción como un proceso exocitótico, puede realizarse mediante dos vías:

- La vía regulada, en la cual los granulos secretores pueden almacenar y madurar su contenido, hasta que sea requeri da su secreción. Los granulos se encuentran anclados en el citoesquelto y tras un estímulo como la presencia de calcio o GTP o la fosforilación de alguna proteína, se desplazan hacia la membrana plasmática y se fusionan con ella. Este proceso es más frecuente en células secretoras como las glandulares para la secreción de hormonas, o nerviosas para la liberación del neurotransmisor.
- La vía constitutiva, se presenta en la mayoría de los dis tintos tipos celulares donde no se requiere ni el almacén, ni la maduración de los productos a liberar, por lo que la secreción se da de modo espontáneo o continuo.

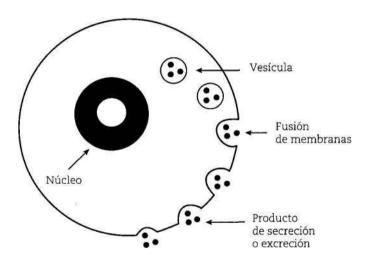


Figura 1.8 Exocitosis. La eliminación o secreción de sustancias hacia el exterior implica la formación de vacuolas o vesículas membranosas, las cuales a través de un proceso de exocitosis se fusionan con la membrana plasmática y su contenido es liberado hacia el espacio extracelular.

TEJIDO NERVIOSO: NEURONA Y NEUROGLÍA

2

Tanto la neurona como las células de la neuroglía constituyen el sistema nervioso. La neurona, con su propiedad de excitabilidad, que incluye la recepción del estímulo, su integración, su conducción, y su comunicación con otras neuronas, y la neuroglía, con su función de apoyo a esas funciones, forman parte del contenido de este capítulo.

2.1 La neurona

La unidad anatómica y funcional del sistema nervioso es la *neurona*. La neurona presenta al menos dos elementos morfológicos que se pueden distinguir (Figura 2.1):

- Un área central ensanchada que contiene al núcleo y que corresponde al soma, cuerpo neuronal o perkarion.
- Ramificaciones que emergen del soma llamadas neuritas.
 Las neuritas pueden ser prolongaciones gruesas de diáme
 tro relativamente uniforme llamadas axones y las más pe
 queñas, abundantes y ramificadas denominadas dendritas.

El axón es la estructura de la neurona especializada en la conducción del impulso nervioso a distancias relativamente grandes. Se origina del soma en el llamado cono axónico y su diámetro puede fluctuar de 1 a 25 |im. El axón carece de retículo endoplásmico rugoso, por lo que las proteínas que requiere son sintetizadas y transportadas desde el soma. La porción final del axón es el botón terminal que puede ser uno solo o ramificado y es el sitio donde se realiza el contacto con otras neuronas: la sinapsis.

El axón puede estar envuelto por una vaina de mielina, la cual corresponde a un complejo membranal de lipoproteína perteneciente a células de neuroglía. Esta vaina se inicia próxima al cono axónico y está ausente en la parte terminal del axón. De igual forma se pierde en las constricciones llamadas nodulos de Ranvier que se presentan en la vaina de mielina a todo lo largo del axón (Figura 2.1).

Se puede decir que por su forma y la dirección a la cual se va a conducir la información, el axón es la estructura eferente o efectora de la neurona.

Las dendritas se proyectan a partir del cuerpo neuronal y presentan arborizaciones que actúan como elementos de recepción de otras neuronas. En ciertas dendritas se encuentran pequeñas proyecciones, que por su apariencia al microscopio de forma fina y alargada se les denomina espinas dendríticas y también participan en el mecanismo de comunicación interneuronal. Las dendritas y las espinas dendríticas se pueden considerar como la parte aferente o receptora de la neurona.

Las neuronas, al igual que el resto de las células corporales, expresan su información contenida en su DNA a través del RNA mensajero que codifica específicamente para una proteína en particular. Los cuerpos de Nissl corresponden al RNA mensajero que se tiñe de manera basófila: son característicos de las neuronas. Dentro de las proteínas que son sintetizadas por las neuronas, las citoplasmáticas son las más abundantes y comprenden a los neurofilamentos, tubulinas y actinas. Otras proteínas citoplásmicas que igualmente definen las propiedades de neurona, son las enzimas del metabolismo intermedio, las cuales son sintetizadas en los polirribosomas y sufren muy pocos cambios en su maduración. Estos polirribosomas también son los responsables de la síntesis de las proteínas de la membrana mitocondrial, las cuales se incorporan a estas membranas por un proceso llamado transferencia post-traduccional. En el caso de las proteínas de secreción, éstas generalmente son fraccionadas y sometidas a procesos de sulfatación, glicosilación, etcétera; esas modificaciones bioquímicas ocurren en el interior de la vesícula secretora, para formar el contenido que en uno de los casos puede ser el neurotransmisor.

Se han descrito diferentes clasificaciones de las neuronas, tanto desde el punto de vista morfológico como desde el funcional. Así, a aquellas que presentan mielina o carecen de ella se les llama mielínicas o amielínicas, respectivamente. De acuerdo a la velocidad de conducción del impulso nervioso se clasifican en rápidas, medias y lentas. En relación con la dirección del estímulo, si es de la periferia hacia el centro (médula espinal o encéfalo) en sensitivas o *aferentes*; si es del centro hacia la periferia, en motoras o *eferentes*, y si existen neuronas que conectan a sensitivas con motoras, intercalares o inter*neuronas*.

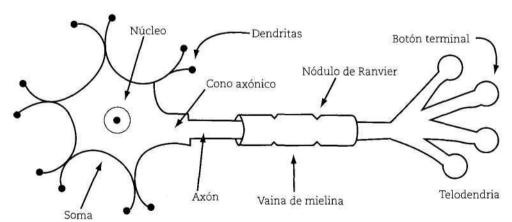


Figura 2.1 Neurona. Prototipo de neurona con todas las posibles estructuras que pudieran encontrarse en distintos tipos.

2.2 Células de neuroglía

Tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el periférico (SNP), se encuentran las células de la neuroglía o simplemente llamadas glía. La glía se divide en los siguientes grupos:

- a) *Macroglía*, que incluye a los oligodendrocitos, astrocitos, células de Schwann y ependimocitos.
- b) Microglía, que corresponde a los fagocitos, que son parte del sistema inmune.

Tanto la macroglía como la microglía no son capaces de producir activamente señales eléctricas; sin embargo, presentan una gama diversa de funciones como:

- Soporte mecánico, semejante al que realizan el tejido co nectivo en otros órganos.
- Retirar los productos del metabolismo neuronal, o de res tos celulares después del daño o muerte celular.
- La formación de la vaina de mielina.
- Actuar de amortiguador químico del ion K.
- Captación de neurotransmisores como el GABA.
- Aporte de algunos nutrientes para la neurona.
- Guía en la migración de las neuronas durante el desarrollo.

Cabe mencionar que la vaina de mielina es producida en el SNC por los oligodendrocitos, mientras que en el SNP por las células de Schwann.

El ion K participa activamente en la función neuronal; sin embargo, existe un papel regulador por parte de las células de glía, quienes pueden captar este ion para evitar cierto nivel de acumulación en el espacio extracelular.

2.3 Transporte axoplásmico

Como ya se mencionó, las neuronas poseen un sistema de síntesis de proteínas de secreción que va desde el centro de la información, que es el núcleo, pasando por el retículo endoplásmico rugoso, o los polirribosomas, el Complejo de Golgi, y ya en vesículas hasta la membrana presináptica donde serán liberadas. El paso de sustancias desde el área de síntesis, el soma, hasta las partes más distales de la neurona, como pueden ser las dendritas, constituye el transporte axoplasmático. Existen dos clases de transporte axoplasmático (Figura 2.2):

- Anterógrado.
- · Retrógrado.

El sentido del transporte axoplásmico anterógrado va desde el soma hacia las partes más distales de la neurona. En el caso inverso, el transporte retrógrado, iría de las partes más alejadas hacia el soma. Esencialmente, los organelos celulares que contienen membranas se exportan desde el soma por un proceso de transporte axoplasmático anterógrado, con una velocidad promedio de 400 mm/día. Los elementos transportados por este proceso son las vesículas sinápticas y las mitocondrias. En el proceso de exocitosis en los boto-

nes terminales, las vesículas sinápticas se reciclan durante la neurotransmisión, y la membrana celular es reconstituida constantemente por nuevos componentes que llegan desde el soma de la neurona. La velocidad de este transporte axoplasmático retrógrado es de unos 200 mm/día. Además de la función de reciclado de vesículas y porciones de la membrana celular, el transporte axoplasmático retrógrado es utilizado para llevar al soma elementos celulares postsinápticos, como el factor de crecimiento neural.

Por medio del transporte axoplásmico anterógrado viajan componentes citosólicos como los neuroñlamentos, microtúbulos, actina, miosina, proteínas solubles y la clatrina (proteína que envuelve a las vesículas en el reciclado de membranas).

El transporte axoplasmático anterógrado depende de acciones enzimáticas y puede darse independiente del soma, es decir, presentarse solamente en el axón. Asimismo, requiere de los elementos del citoesqueleto para que éstos actúen como guías sobre las cuales darse el tráfico axoplásmico. Existen otras proteínas que están involucradas en el mecanismo del transporte anterógrado como lo son la áneána, que en presencia de ATP da origen al movimento de los organelos, o la dineína, la cual participa de manera definitiva en el transporte retrógrado.

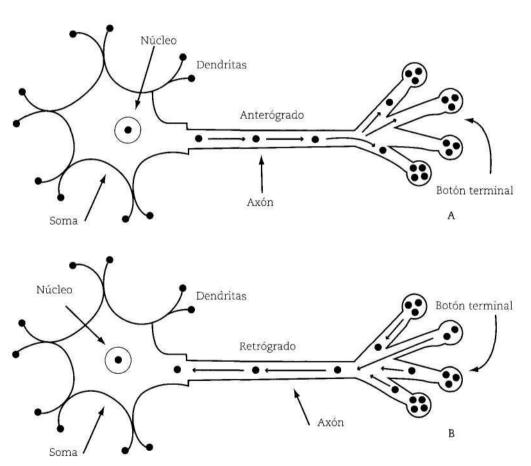


Figura 2.2 Tranporte axoplásmico. A) Transporte anterógrado de sustancias u organelos intracelulares con sentido soma-botón terminal. B) Transporte retrógrado de sustancias o elementos del tránsito mtracelular en sentido botón terminal-soma.

2.4 Excitabilidad neuronal

La excitabilidad se puede definir como la capacidad de una célula para responder a un estímulo. La respuesta de la neurona va a depender de las características que presente su membrana plasmática. De manera global se puede decir que las neuronas tienen un potencial de membrana en reposo y un conjunto de elementos o señales posibles que definen su propiedad de excitabilidad. Tales elementos para la excitabilidad pueden ser de recepción del estímulo, la integración de los diferentes estímulos para generar un potencial de acción, la conducción de este potencial hacia los sitios efectores de la neurona (terminales sinápticas) y la transmisión del mensaje a otra neurona.

El potencial de membrana en reposo se da por la separación de cargas eléctricas a través de la membrana celular que es semipermeable y selectiva. Este potencial electroquímico generado por los iones y proteínas con carga, puede fluctuar entre -55 a -75 milivoltios (mV), siendo el interior neuronal negativo respecto al exterior; esto es porque existen menos cargas positivas en el interior o bien, más cargas negativas en relación con el exterior (Figura 2.3). Cuando el potencial de reposo se vuelve más negativo, se le denomina hiperpolarización. En el caso de que el potencial de reposo en el interior se torne más positivo se le llama despolarización. Durante la hiperpolarización la neurona es menos excitable, mientras que durante la despolarización es más excitable.

La recepción de señales en la neurona depende de la superficie receptora o del área dendrítica o somática de las neuronas centrales. En las neuronas que actúan como receptores sensoriales, el cambio de potencial es denominado *potencial receptor* o *generador*. Este tipo de potencial es de naturaleza local, graduado y no propagable.

Los potenciales receptores o generadores pueden ser de naturaleza hiperpolarizante (inhibitorios) o despolarizante (excitatorios).

El potencial sináptico es mediante el cual una neurona puede alterar el potencial de membrana de las células con las que se encuentra asociada. Para este fin, la neurona presináptica libera un mensajero químico llamado neurotransmisor, o bien, en algunos casos, la transmisión se efectúa sin ningún intermediario, sólo por medio de un mecanismo electroquímico que se da por contacto. En la transmisión química, el neurotransmisor se une a receptores presentes en la superficie de la membrana postsináptica produciendo un potencial sináptico, que puede ser de naturaleza inhibitoria llamado **potencial inhibitorio postsináptico** (PIPS) (hiperpolarizante) o de naturaleza excitatoria denominado **potencial excitatorio postsináptico** (PEPS) (despolarizante). El período de tiempo que duran los potenciales sinápticos va desde milisegundos hasta segundos.

Cuando se generan diferentes potenciales debidos a los distintos estímulos dados por los contactos interneuronales, la respuesta de integración se produce en lo que se denomina área de disparo en la membrana postsináptica. Esta área se ubica fundamentalmente en el cono axónico, y de allí se origina el **potencial de** *acción*. La zona de disparo presenta una gran cantidad de canales membranales específicos para los iones involucrados en el potencial de acción, como los de Na y K dependientes de voltaje. Cuando la suma de los distintos potenciales es suficiente y se produce un potencial de acción, se dice que se llegó a un **umbral de excitabilidad**.

La conducción del impulso nervioso corresponde a la propagación del potencial de acción. Las siguientes propiedades pueden caracterizar a un potencial de acción:

- Su propagación se da de forma activa a lo largo del axón hasta las terminales dendríticas correspondientes.
- La magnitud de su voltaje permanece constante a todo lo largo de su propagación.
- Una vez iniciado el potencial de acción, éste no se detiene y se propaga en todas direcciones.
- Las características que presenta son generalizables a cual quier otra neurona.

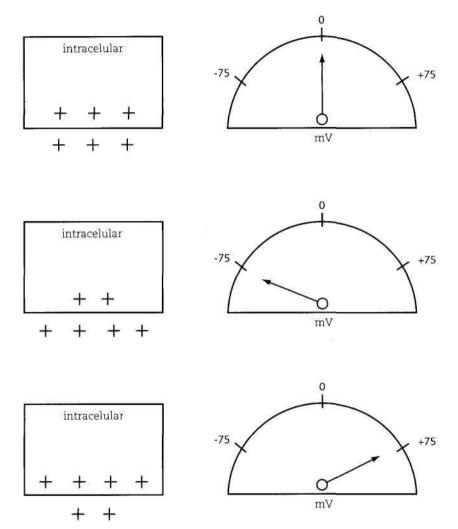


Figura 2.3 Registro celular del potencial eléctrico en milivoltios (mV). La imagen superior muestra un potencial de 0 mV, ya que el número de cargas positivas es igual tanto en el interior de la célula como en el exterior. En la imagen de en medio, el interior de la célula tiene menos cargas positivas que el exterior, por lo que el potencial eléctrico es de -75 mV. La imagen inferior señala un potencial eléctrico positivo en el interior celular (+75mV).

La transmisión de mensajes o señales a otra neurona se observa en los terminales sinápticos del axón (botones terminales), donde la despolarización produce la apertura de canales de calcio voltaje dependientes, permitiendo la entrada de calcio extracelular. Al incrementarse los niveles de calcio intracelular, se desencadena una serie de eventos que terminan en la fusión de la vesícula con la membrana presináptica liberando el neurotransmisor. Una vez liberado el neurotransmisor, éste llega a la membrana postsináptica y actúa con su receptor específico induciendo cambios que desembocan en una nueva despolarización.

2.5 Potencial de membrana en reposo

La capacidad que tiene la neurona de responder ante un estímulo se debe a las condiciones bioeléctricas que presente su membrana plasmática. Cuando una neurona se encuentra en reposo, no significa que no está realizando ninguna acción, sino que existe un gasto de energía para mantener ese reposo que son las condiciones más óptimas para que con un mínimo de estímulo pueda generar una respuesta.

Las neuronas presentan una membrana plasmática cargada eléctricamente debido a que partículas con carga eléctrica (aniones y cationes) se distribuyen sobre la superficie interna y externa de la membrana. En una neurona en reposo existe una gran cantidad de cargas positivas en la cercanía de la cara exterior de la membrana plasmática, y un exceso de cargas negativas en la cara interior de la membrana. Debido a la semipermeabilidad selectiva de la membrana se mantiene la separación de estas cargas. Esa separación de cargas es la responsable del potencial de reposo de la membrana celular. En la mayoría de las neuronas, este potencial intracelular es de -55 a -75 mV. Por tanto, se define potencial de membrana (Vm) a la diferencia de potencial entre el interior y exterior de la célula, tanto en reposo como en los distintos estados de activación neuronal.

Esta diferencia de potencial se da cuando se vence la tendencia continua de la difusión a mantener en equilibrio las concentraciones de iones en ambos lados de la membrana; sin embargo, gracias al transporte activo, las bombas contrarrestan esta igualdad y por lo tanto, ese gradiente que se forma, permite que se lleve a cabo la rápida despolarización de la membrana y se produzca un potencial de acción.

El método para registrar el potencial de membrana emplea dos electrodos, uno a cada lado de la membrana celular. La señal generada por cada uno de los electrodos, es amplificada y de allí pasa a un osciloscopio. La sensibilidad y la ausencia de inercia hacen del osciloscopio la herramienta fundamental para analizar este tipo de registros que implican tanto una duración en fracciones de segundo como una magnitud de respuesta en mV. Cuando ambos electrodos se encuentran en el exterior celular, no hay registro de corriente. Tan pronto se atraviesa con un microelectrodo la membrana plasmática, se registra una deflexión de -55 a -75 mV; éste es el valor del Vm en reposo.

Una neurona puede ser despolarizada o hiperpolarizada de manera gradual por medio del uso de un segundo par de electrodos intra y extracelular, conectados a un generador de corriente. Se ha establecido por convención que la dirección del flujo de corriente esté determinada por la dirección que sigue el flujo neto de cargas positivas a través de la membrana. Al operar el generador de corriente para hacer al electrodo intracelular positivo con respecto al extracelular, se da una acumulación de cargas positivas en la superficie interior de la membrana, y una simultánea derivación de cargas positivas desde la superficie externa hacia el electrodo extracelular.

Esta nueva situación disminuye el exceso inicial de cargas negativas en la superficie interna de la membrana neuronal, y por lo tanto disminuye la diferencia de potencial producida por la separación de cargas. La célula se despolariza, reduciéndose el potencial de membrana. Cabe mencionar que no todo el exceso de cargas positivas queda en la condición descrita anteriormente en el interior celular, una parte de los iones positivos difunde a través de la membrana hacia el exterior, contrarrestando parcialmente el efecto despolarizante.

Cuando la variación de Vm alcanza unos + 20 mV (p. ej., de -75 a -55 mV), la respuesta que aparece es cualitativamente distinta: el potencial de acción. Al valor de potencial de membrana en el cual se produce el potencial de acción se le llama "umbral". Si ahora invertimos la operación del generador de corriente de tal forma que se aumente el potencial de membrana, es decir, si extraemos cargas positivas del interior de la célula y se las agregamos sobre la superficie externa de la membrana, se genera una hiperpolarización. Como en el caso anterior, una parte de estas cargas positivas difunden hacia el interior celular, contrarrestando parcialmente el efecto hiperpolarizante. A diferencia del caso anterior, no hay cambio cualitativo en la respuesta en función de la intensidad.

En conjunto, las respuestas hiper- y despolarizante descritas son denominadas potenciales electrotónicos. La hiperpolarización, cualquiera que sea su intensidad, siempre producirá respuestas electrotónicas. En cambio, la despolarización, dependiendo de la intensidad, producirá una respuesta electrotónica o una respuesta activa, de naturaleza "todo o nada", en el potencial de acción. Como hemos mencionado, éste se dispara cuando la despolarización alcanza un umbral de unos 20 mV.

En las neuronas, existe permeabilidad al Na y al Cl, y en mucho menor grado, al Ca. Esta difusión, como la de otros iones, se da a través de zonas específicas restringidas de la membrana celular, llamados canales, y constituidas por proteínas que atraviesan la doble capa lipídica una o varias veces, sirviendo de pasajes hidrofílicos aptos para ser utilizados por los iones. Existe selectividad de los canales para los distintos iones, estando esta selectividad dada por el tamaño, carga y grado de hidratación iónica.

El movimiento de iones a través de la membrana celular se da por la acción de dos tipos de fuerzas:

- Gradiente de concentración.
- Gradiente eléctrico.

La relación de estas fuerzas está descrita por la ecuación de Nernst para cualquier ion, en este caso para el K:

$$E_{\nu} = (RT/ZF) \times \ln (K^+e/K^+i)$$

- E_K es el potencial de equilibrio del K, es decir, el potencial de membrana en el cual el flujo neto del ion a través de la membrana es 0.
- R es la constante de los gases.
- T es la temperatura absoluta.
- Z es la valencia del ion, en este caso, +1.
- F es la constante de Faraday.
- In es el logaritmo.
- K⁺i y K⁺e son las concentraciones del ion en el líquido intra- y extracelular, respectivamente.

La membrana celular es permeable no sólo al K sino también a otros iones, como el Na y el Cl. Para un Vm en reposo de -60 mV el Na está a 105 mV de su equilibrio, por lo que existe una poderosa fuerza electroquímica que tiende a hacer entrar al Na por los pocos canales pasivos disponibles en reposo. Este influjo de Na despolariza en sólo algunos mV la neurona, debido a que:

- La membrana en reposo es muy poco permeable al Na.
- Existe un eflujo de K que equilibra el influjo de Na a un Vm=-60 mV.

Si esta situación permaneciera indefinidamente, los gradientes iónicos de Na y K de la neurona tenderían a disiparse, ya que el Na entra, y el K sale de la célula. La bomba Na/K ATPasa previene la desaparición de esos gradientes al intercambiar, con consumo de energía, tres iones de Na del interior celular por dos iones de K del exterior. Este mecanismo, que como puede apreciarse, no es electroneutro, tiene dos consecuencias, restablece los gradientes iónicos y contribuye a producir una electronegatividad mayor en algunos mV a la que debiera esperarse de la sola restitución de cargas, ya que extrae más cargas positivas de las que ingresa. En síntesis, en la neurona en reposo los flujos pasivos y activos de Na y K están balanceados. El sistema está en un estado de equilibrio, logrado por medio del consumo de energía por la bomba ATPasa de Na/K.

Cuando se requiera calcular el potencial de equilibrio, no de un sólo ion, sino de varios iones simultáneamente, se aplica la **ecuación** *de* **Goldman**, que simplemente es la sumatoria de cada ion de la ecuación de Nernst.

En cuanto al Cl, su difusión es generalmente pasiva. En ciertos tipos de neuronas, una bomba extrae Cl manteniendo su concentración por debajo del valor que le correspondería en equilibrio..En este caso, un aumento de la permeabilidad al Cl, como la producida por el neurotransmisor inhibitorio GABA, induce hiperpolarización por entrada de cargas negativas que siguen el gradiente de concentración del Cl (mayor concentración externa que interna).

En otras neuronas, existe un mecanismo de intercambio Cl/CO₃H, que mantiene la concentración intracelular por arriba del valor resultante de la distribución pasiva de cargas. En este caso, el aumento de la permeabilidad al Cl produce despolarización por salida del Cl siguiendo sus gradientes eléctrico y de concentración. Un ejemplo de este último caso es la inhibición presináptica mediada por el GABA en ciertos circuitos de la médula espinal.

Como se mencionó anteriormente, la despolarización producida por la entrada de Na alcanza unos 20 mV, por lo tanto se dispara el potencial de acción. Esto se debe a la apertura de un nuevo tipo de canal de Na (voltaje-dependiente), que se mantiene cerrado en reposo, pero que se activa cuando el cambio del potencial de la membrana celular alcanza una intensidad suficiente.

Cuanto más se despolariza la célula, mayor cantidad de canales de Na voltaje dependientes se abren. Por tanto, se produce un cambio todo o nada del Vm que tiende a alcanzar el valor positivo de +55 mV. El eflujo de K, por un lado, regula la entrada de Cl, y por el otro, la apertura de canales de K voltaje-dependientes impiden que el potencial intracelular alcance más allá de +35 mV.

La repolarización es producida también por el pasaje gradual de los canales de Na a un estado refractario, inexcitable. Debe señalarse que el movimiento neto de iones durante el potencial de acción es de magnitud casi insignificante con relación a la masa total de iones de Na presentes en el interior neuronal.

Cuando el Vm de una célula es el resultado de la actividad de dos o más iones (como en el caso de la neurona), cada ion influirá en el Vm en forma proporcional a su concentración dentro y fuera de la célula, y a la permeabilidad de la membrana para el ion.

2.6 Potencial de acción

La transmisión de diferencias de potencial del orden de milivoltios a una cierta distancia requiere que el proceso de transmisión sea activo, con consumo de energía. El proceso activo de transferencia de carga se conoce con el nombre de *potencial de acción* (Figura 2.4).

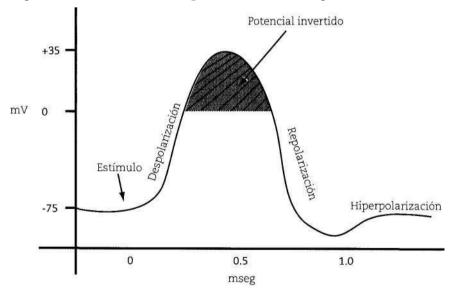


Figura 2.4 Registro en osciloscopio de un potencial de acción neuronal. El potencial de membrana en reposo es de -75mV, tras aplicar un estímulo, se realiza la despolarización hasta llegar a +35mv. La repolarización se da hasta un valor de -75mV; sin embargo, puede ocurrir una salida mayor de potasio y dar una hiperpolarización y posteriormente restablecer el nivel de reposo. La duración del potencial de acción es aproximado a 1 mseg. El potencial invertido se da cuando la célula en su interior es electropositiva.

El potencial de acción axónico se genera por el flujo de corriente iónica a través de canales específicos de Na y K, regulados por voltaje. En las dendritas de neuronas centrales, se observan potenciales de acción semejantes a los axonales, y también potenciales de acción Ca-dependientes.

En el soma neuronal, los canales de Na y K voltaje-dependientes están concentrados en la zona de decisión de la neurona: el cono axónico. En el axón amielínico se distribuyen a lo largo de toda la superficie axonal, mientras que en el axón mielinizado se ubican en los nodos de Ranvier.

Cuando los potenciales sinápticos graduados (electrotónicos) alcanzan, por suma espacial o temporal, una intensidad suficiente como para producir una despolarización de 20 mV del cono axonal, se produce un cambio cualitativo en la conductancia de la membrana en esa zona. Un grupo de canales de Na que se mantenían cerrados a un nivel de potencial de membrana de reposo, se abren masivamente, aumentando la conductancia al Na. La despolarización que se produce aproxima el Vm al valor de +55 mV. Entonces, ocurre que se inactivan los canales de Na luego de abiertos, pasando a un estado de refractariedad, hay un eflujo de K, tanto por canales pasivos como por canales de K voltaje-dependientes, así como una entrada de Cl por la positividad del interior celular dada por la despolarización.

Este proceso de apertura de todos los canales voltaje-dependientes disponibles de Na y K hace que el fenómeno sea "todo o *nada*". Es decir, que para una condición dada, la neurona siempre disparará, al alcanzarse el umbral, un potencial de acción de la misma intensidad, cualquiera sea la intensidad de los potenciales sinápticos que se hayan sumado.

"Todo o nada" no significa que en cualquier condición la neurona generará un idéntico potencial de acción. Pero en todos los casos el potencial alcanzado será independiente de la intensidad de los estímulos que se sumen para llegar al umbral.

La duración del potencial de acción varía con el tipo de fibra nerviosa; va desde 0.4 a 2 mseg. La post-despolarización dura unos 4 mseg, mientras que la hiperpolarización tardía tiene una duración de hasta 40 mseg. Se llama reobasc a la mínima intensidad capaz de producir un potencial de acción, siendo la *cronaxia* el tiempo necesario para que una intensidad doble de la reobase produzca efecto. Se denomina tiempo de utilización al necesario para que la reobase tenga efecto.

Respecto a los períodos refractarios, durante el potencial de acción se producen (Figura 2.5):

- Un período *refractario* absoluto: es cuando la aplicación de un estímulo será incapaz de desencadenar un nuevo po tencial de acción, incluso aunque se aplique un estímulo de intensidad máxima. Este fenómeno ocurre cuando la mayoría de los canales de Na están en estado activo.
- Un período refractario relativo: es cuando al aplicar un es tímulo supramáximo en algunas de las etapas de la re polarización, desencadenará un potencial de acción. Co rresponde cuando la mayoría de los canales de Na están inactivados.

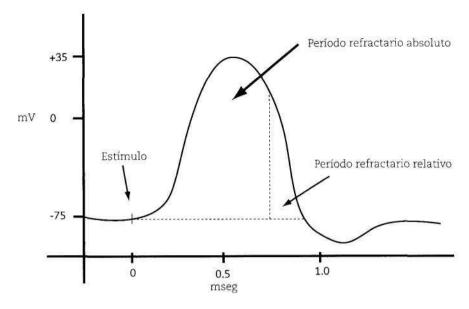


Figura 2.5 Registro en un osciloscopio de un potencial de acción. Aquí se muestra el período de tiempo en que la neurona no es capaz de responder a un estímulo (período refractario absoluto), una vez iniciado el potencial de acción; sin embargo, la neurona puede responder a un nuevo estímulo en la fase donde la repolarización ha comenzado (período refractario relativo).

Los canales voltaje-dependientes de Na y K presentan entre sí, además de diferencias en su especificidad iónica, otras que indican su existencia como entidades independientes. Estas diferencias son:

- El canal de K se abre más lentamente que el de Na.
- El canal de K, a diferencia del canal de Na, no presenta estado refractario.

Una vez generado el potencial de acción, éste se propaga en todas direcciones y viaja a través de la membrana plasmática hasta las terminales nerviosas, botones terminales. La velocidad con que viaje este potencial de acción, también llamado impulso nervioso, por el axón hasta el botón terminal, dependerá básicamente de dos factores:

- El diámetro del axón.
- La presencia de mielina.

La relación que guarda el diámetro con la velocidad del impuso es que cuanto mayor es el diámetro, mayor es la velocidad. Si la fibra está mielinizada, igualmente la velocidad de conducción será mayor.

Para explicar por qué un axón mielinizado conduce con mayor rapidez el potencial de acción, existe la hipótesis de que en las constricciones de la vaina de mielina que corresponden a los nodulos de Ranvier, la membrana plasmática inmediata al nodulo, se despolariza y el potencial "salta" de nodulo a nodulo haciendo más rápida la conducción. A tal concepto se le conoce como la **teoría saltatoria del potencial de acción.**

Cuando ocurre un cambio electroquímico en una membrana neuronal, se puede afectar al medio que rodea a esta célula; ya que

normalmente este medio es prácticamente una solución electrolítica capaz de conducir la corriente eléctrica. A este cambio que puede generarse y puede ser detectado en distintas áreas del origen, se le llama **volumen** *conductor*.

El registro intracelular de un potencial de acción es quizá la forma más cercana de establecer sus valores de voltaje; sin embargo, también se puede dar un registro del potencial de modo extracelular que incluya a un conjunto de neuronas simultáneamente, es decir, como un paquete de fibras nerviosas o un nervio. Las neuronas o axones que lo integran, pueden tener diferente velocidad de conducción entre ellas, así como distinto umbral de excitación, por lo que en el registro del osciloscopio se pueden observar diferentes potenciales, lo que indica que se está registrando en *nervios* mixtos; a este tipo de potencial se le denomina potencial de acción compuesto.

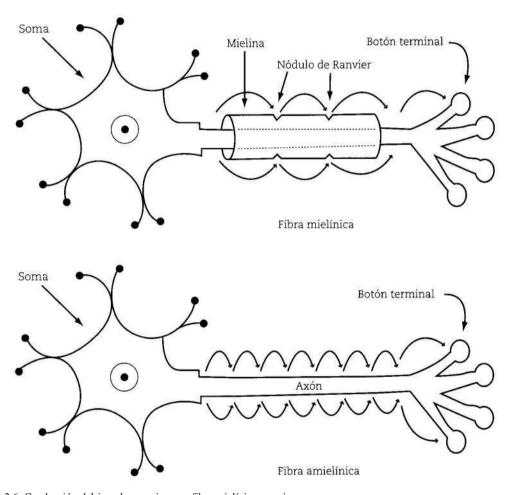


Figura 2.6. Conducción del impulso nervioso en fibra mielínica y amielínica. En la fibra mielínica la teoría saltatoria del potencial de acción expresa que ese potencial de acción "salta" de nodulo a nodulo recomendo la distancia hacia el botón terminal, en menor tiempo, despolarizando las zonas inmediatas a los nodulos. Mientras que en la fibra amielínica, el potencial de acción tendrá que recorrer toda la superficie membranal, lo que la hace más lenta.

La forma en que se comunican las neuronas entre sí, los elementos que participan en esta comunicación y los factores que pueden influir en ella, son los componentes de este capítulo.

3.1 Sinapsis

La sinapsis se define como el sitio de unión entre células excitables como neurona-neurona, neurona-músculo, neurona-glándula. El sistema nervioso humano está compuesto por unas 10^{11} neuronas, las cuales son unidades especializadas en la comunicación de señales y estas señales se transmiten por la sinapsis, las cuales se han calculado en 10^{15} , es decir, 10,000 sinapsis por neurona, aproximadamente.

Aunque depende del tipo de sinapsis de que se trate, una sinapsis puede presentar diferentes componentes (Figura 3.1). Así, se tiene el botón terminal o sináptico que está limitado por la membrana plasmática conocida como *membrana* presináptica y contiene a las vesículas sinápticas que en su interior almacenan el *neurotransmisor*. El espacio sináptico o hendidura sináptica es el espacio que existe entre las dos membranas. Este espacio puede ser de unos 20 nanómetros (sinapsis dirigidas, como la placa neuromuscular) o más amplia, como las varicosidades sinápticas del sistema nervioso autónomo. La membrana de la neurona contigua con la que se realiza la sinapsis, corresponde a la *membrana* postsináptica que presenta en su superficie los receptores específicos para el respectivo neurotransmisor liberado.

Según el mecanismo empleado para la transmisión de la información neural, las sinapsis pueden dividirse básicamente en dos tipos:

- Sinapsis químicas.
- Sinapsis eléctricas.

En la sinapsis química el mensaje es transmitido por:

- Un neurotransmisor que es liberado desde la membrana presináptica al espacio sináptico.
- La difusión de esta sustancia química a través del espacio sináptico para llegar a la membrana postsináptica.

• El acople entre el neurotransmisor y los receptores específicos de la membrana postsináptica.

En este tipo de sinapsis química, la transmisión de la información es unidireccional, es decir, va de la membrana presináptica a la membrana postsináptica, y al tiempo que tarda en pasar de una neurona a otra se le conoce como *retardo* sináptico; el cual se debe en su mayor parte al proceso de liberación del transmisor, y en menor proporción al pasaje del transmisor a través del espacio sináptico hasta llegar al receptor. Tal retardo es de aproximadamente 0.5 mseg.

En la sinapsis eléctrica no existe diferenciación clara entre estructuras con vesículas sinápticas. La hendidura sináptica es muy estrecha y el espacio que hay entre ellas es prácticamente virtual. Las uniones entre estas sinapsis son dadas por las llamadas uniones estrechas que ofrecen baja resistencia a la conductancia, lo que permite que la despolarización o hiperpolarización de una de las neuronas provoque la despolarización o hiperpolarización de la otra.

En la sinapsis eléctrica no existe retardo sináptico y la conducción del impulso es bidireccional, aunque la bidireccionalidad está limitada por la diferencia relativa en resistencia de ambas membranas ya que, en general, la transmisión tiene un sentido preferencial. Las sinapsis eléctricas son menos frecuentes, aunque se encuentran diseminadas por todo el SNC, por ejemplo, en retina y en bulbo olfatorio. En cambio, las sinapsis químicas son la forma más común de comunicación neural.

En el SNC los contactos neuronales están muy compartamentalizados. Son varios los tipos anatómicos de sinapsis que se definen por el sitio de la neurona en que se realiza esa sinapsis: axosomáticas, axodendríticas, dendrodendríticas, axoaxónicas. Esta compartamentalización anatómica da lugar a circuitos locales de procesado de información, sin participación, en muchos casos, de toda la membrana neuronal.

Por otro lado, se pueden tener fenómenos eléctricos pasivos por los que la actividad de una neurona influye sobre las que se encuentran en sus cercanías, y puede ser análogo al de la sinapsis eléctrica, aunque no implica estructura sináptica definida. A este tipo de transmisión se le conoce como **transmisión e/áptica**. Tal es el caso de algunas regiones como el hipocampo o cerebelo, o entre axones contiguos en un nervio periférico.

Por otro lado, aunque poco comunes, se dan un tipo de sinapsis denominadas **sinapsis mixtas**, en las que en el sector presináptico se observan zonas de vesículas (características de la sinapsis química) contiguas a zonas de aposición de membranas (características de la sinapsis eléctrica).

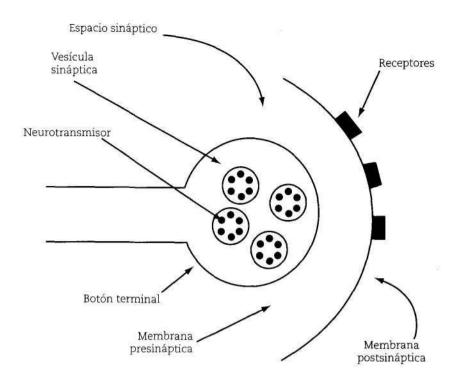


Figura 3.1 Elementos que conforman una sinapsis química, donde el mediador químico es un neurotransmisor.

3.2 Los neurotransmisores

Se llaman neurotransmisores a las moléculas liberadas por despolarización de la membrana presináptica que afectan a la membrana postsináptica mediando la comunicación química neural. Los criterios para que una sustancia sea considerada un neurotransmisor son los siguientes:

- a) Ser sintetizada por la neurona presináptica y almacenar se en las vesículas sinápticas.
- b) Ser inducida su liberación por el estímulo neural fisiológico.
- c) Contar con mecanismos efectivos para la eliminación de su acción (recaptación en el terminal neural, difusión al espacio sináptico, degradación enzimática).

Los transmisores identificados, parcial o totalmente, en vías neurales, comprenden tres grandes familias:

- a) Las *aminas biógenas* (noradrenalina, acetilcolina, adrena lina, serotonina, histamina, dopamina, etcétera).
- b) Los aminoácidos (aspartato, glutamato, ácido gamma-aminobutírico [GABA], glicina, taurina, etcétera); aunque no son aminoácidos suele incluirse en este grupo a los deriva dos purínicos (adenosina, ATP).
- c) Los neuropéptidos (endorfinas, encefalinas, neurofisinas, lipotropina, ACTH, LH, MSH, oxitocina, vasopresina, prolac tina, angiotensinas, vip, neuropétido Y, galanina, secretina, sustancia P, TRH, CRH, LHRH, óxido nítrico, etcétera).

La mayoría de las sinapsis cerebrales utilizan aminoácidos como neurotransmisores, siendo el ácido glutámico o glutamato el transmisor excitatorio más abundante del SNC. Aproximadamente, 50% de las neuronas existentes (99% de las cuales están localizadas en la corteza cerebral y cerebelosa) utilizan este aminoácido como transmisor, mientras que el neurotransmisor inhibitorio más abundante en el SNC es el GABA, en particular en las regiones supraespinales del encéfalo. El GABA es el neurotransmisor en interneuronas que median la integración y procesado de la información en las distintas estructuras corticales y subcorticales.

En interneuronas inhibitorias de la médula espinal, por ejemplo la célula de Renshaw, se identifican dos subpoblaciones conteniendo GABA y glicina. Las aminas biógenas participan en 5-10% de las sinapsis cerebrales, localizándose en ciertas vías de proyección subcortical hacia regiones rostrales encefálicas o descendentes a la médula espinal. La inervación noradrenérgica y serotoninérgica cortical, cerebelosa y subcortical se origina, casi exclusivamente, en núcleos mesencefálicos que proyectan a grandes áreas cerebrales. Algo semejante ocurre para los sistemas dopaminérgico y colinérgico centrales. Por estas razones, se vinculan a estos sistemas monoaminérgicas con alteraciones más o menos generalizadas de la función cerebral, como las enfermedades emocionales o el síndrome esquizofrénico.

En el sistema nervioso motor somático, el neurotransmisor presente en la sinapsis de las motoneuronas con las fibras musculares esqueléticas, llamada placa motora o neuromuscular, es la acetilcolina. En el sistema nervioso autónomo, la acetilcolina es el transmisor de las sinapsis preganglionares, de las neuronas postganglionares parasimpáticas y de algunas simpáticas (sistema vasodilatador muscular, glándulas sudoríparas). La noradrenalina es el neurotransmisor de las restantes neuronas postganglionares somáticas.

Los neuropéptidos constituyen una familia de neurotransmisores en continuo aumento, como consecuencia de los nuevos desarrollos técnicos para su identificación y caracterización. Forman parte de este grupo de neurotransmisores, péptidos pertenecientes a la familia de los opioides (endorfinas, encefalinas), de trascendente participación en la vía del dolor, y otras señales peptídicas de comunicación intercelular.

En general, los neuropéptidos coexisten en terminales con otros neurotransmisores, aminoacídicos, monoaminérgicos o peptídicos. Por ejemplo, en la neurona sensorial primaria que participa en la recepción de dolor, coexisten sustancia P y una dinorfina; la neo-endorfina (ambos neuropéptidos); en la neurona postganglionar parasimpática de glándulas salivares coexisten la acetilcolina y el VIP (péptido vasoactivo intestinal).

Estas observaciones han modificado el principio de Dale, que sostenía que en todos los terminales sinápticos de una misma neurona se libera una sola especie de transmisor. Hoy sabemos que la regla es que se libere una combinación de neurotransmisores, llamada co*transmisión*, y que dependiendo de la intensidad o frecuencia de la estimulación, pueden liberarse distintas combinaciones de neurotransmisores en diferentes terminales de la misma neurona.

Las varias familias de neurotransmisores arriba enumeradas se diferencian también por los tipos de vesículas sinápticas utilizadas. Estas vesículas son:

- a) Pequeñas, claras, esféricas para acetilcolina y aminoáci dos excita torios.
- b) Pequeñas, claras, aplanadas para aminoácidos inhibito rios, como el GABA o la glicina.
- c) Pequeñas de centro denso para aminas biógenas, como catecolaminas, serotonina.
- d) Grandes de centro denso, como los péptidos.

En relación con nuevas moléculas neurotransmisoras, un hecho interesante ha sido la reciente identificación de un gas, el óxido nítrico (NO). NO deriva de la convección enzimática de la arginina por la enzima NO sintetasa, de ubicación neuronal. A diferencia de los transmisores clásicos, NO no se almacena ni es liberado por un proceso sináptico dependiente de Ca. Al ser NO de naturaleza gaseosa, difunde localmente a través de la membrana celular y activa la síntesis de guanocina monofosfato cíclico (GMPc) en las células vecinas.

Los neurotransmisores también guardan ciertas diferencias entre sí, dependiendo de sus mecanismos de síntesis.

 Las aminas biógenas y los aminoácidos son sintetizadas por un proceso enzimático en los terminales sinápticos. Las enzimas específicas migran a la terminal por transpor te axoplásmico, formando parte de vesículas, y catalizan en el terminal la síntesis de transmisor a partir de precur sores específicos.

Debido a su naturaleza catalítica, una molécula de enzima participa en la síntesis de miles de moléculas del transmisor; este hecho impide la rápida disminución del contenido del transmisor.

 Los neuropéptidos se sintetizan en el cuerpo neuronal como parte de un prepropéptido de mayor peso molecular, el que se incorpora a las vesículas sinápticas y es procesa do (por reacciones de acetilación, glicosilación o hidrólisis) mientras estas vesículas migran por transporte axonal ha cia el terminal neural.

En el terminal sináptico se carece de ribosomas y, por lo tanto, de capacidad de síntesis de péptidos o proteínas. Es por esta razón por la que ante una estimulación neuronal prolongada hay más posibilidad de agotamiento del transmisor neuropeptídico que del aminoacídico o aminérgico. Se agotarán primero los depósitos de transmisor peptídico en terminales alejados del cuerpo neuronal, manteniéndose por más tiempo los de los terminales cercanos. Es ésta la causa por la cual, en ciertas ocasiones, terminales de la misma neurona pueden liberar distintas combinaciones de sustancias transmisoras.

3.3 Liberación del neurotransmisor

La llegada del potencial de acción al terminal sináptico produce su despolarización (potencial secretor). En la membrana del botón terminal se localizan canales de Ca regulados por voltaje que se abren por la despolarización, permitiendo así la entrada del catión Ca.

El aumento brusco de la concentración citoplasmática de Ca produce la fusión de las membranas de las vesículas sinápticas con la membrana celular (Figura 3.2). Para que esto ocurra, inicialmente el Ca tiene un efecto desencadenante sobre un conjunto de procesos enzimáticos de fosforilación-defosforilación activando a algunos componentes del citoesqueleto, a proteínas de la membrana de la vesícula como la *sinaptobrevina*, e igualmente a proteínas de la membrana presináptica que participan en el anclaje y fusión de la vesícula como la *sintaxina* y la proteína asociada a sinaptosomas de 25 kDa (SNAP-25).

La recuperación del nivel de Ca intracelular a los valores de reposo se dan por el secuestro y exclusión de la célula, fundamentalmente por un mecanismo de contratransporte empleando un antiportador de Ca²⁺-Na⁺.

La fusión de ambas membranas trae por consecuencia la apertura de las vesículas sinápticas y el vaciamiento exocitótico de su contenido en la hendidura sináptica. Como el vaciamiento de cada vesícula es tal, la cantidad de transmisor liberado será siempre un múltiplo de la concentración unitaria presente en cada vesícula. A esto se le denomina **liberación cuántica** del transmisor.

La cantidad de vesículas que se fusionan con la membrana, y por lo tanto la cantidad de transmisor liberado, depende del número de canales de Ca activados y del tiempo en que éstos permanezcan abiertos. En condiciones de ausencia de estimulación neural, existe una fusión espontánea de vesículas con la membrana presináptica y se produce la liberación de cierto número de "cuantos" de transmisor, con la producción de despolarización postsináptica. En la unión mioneural, estos potenciales excitatorios espontáneos son llamados "potenciales miniatura", y representan, cada uno de ellos, la apertura de una vesícula sináptica.

La regulación de la liberación de transmisor se realiza principalmente a nivel de los canales de Ca voltaje-dependientes del terminal sináptico. Esta regulación es de dos tipos:

- Intrínseca a la neurona, mediante cambios en el potencial de membrana en reposo como consecuencia de la activi dad previa neuronal.
- Extrínseca a la neurona, por señales originadas en el ex terior celular. Estas señales pueden ser el propio neuro transmisor o sus precursores, otro transmisor, metabolitos postsinápticos u hormonas.

Son ejemplos de regulación intrínseca:

- a) La/acilitación, o liberación de mayores cantidades de trans misor por una entrada creciente de Ca al terminal como consecuencia de una actividad neuronal continuada.
- b) La potenciación postetánica, resultado más permanente de la sobrestimulación de una vía, con liberación aumenta da del neurotransmisor varios días después de la aplica-

ción del estímulo. Se supone que estos mecanismos son básicos en el proceso de fijación de los engramas de memoria, ya que representan un cambio en la eficacia del proceso de neurotransmisión en función de la actividad previa de la vía neural (aprendizaje).

La regulación extrínseca comprende procesos mediados por receptores (auto- y heterorreceptores presinápticos excitatorios o inhibitorios) y procesos mediados por precursores de neurotransmisores.

Dentro de los fenómenos de regulación extrínseca mediados por receptores se distinguen los siguientes tipos:

- La autorregulación, mediada por el mismo transmisor, que al interaccionar con autorreceptores presinápticos que lo re conocen, modula su propia liberación. Como ejemplo en las sinapsis simpáticas noradrenérgicas, a los receptores adrenérgicos a₂ al presináptico, de naturaleza inhibitoria para la liberación de noradrenalina, y a los receptores adrenérgicos beta presináptico, excitatorios para la liberación de noradre nalina.
- La regulación trans-sináptica implica la acción presináptica de señales liberadas por la postsinapsis como conse cuencia de la acción del transmisor, y que, atravesando la hendidura sináptica, modifican la liberación del transmisor.
- La regulación heterosináptica, mediada por receptores para distintos neurotransmisores en los terminales sinápticos. La regulación es ejercida por sinapsis cercanas que utilizan un tipo distinto de neurotransmisor. Ejemplo de este fenó meno es la inhibición presináptica en la neurona sensorial primaria de la nocicepción (transmisor: sustancia P), cau sada por intemeuronas encefalinérgicas del asta posterior de la médula espinal.
- La regulación hormonal, base de los distintos fenómenos neuroendocrinos centrales y periféricos. Por ejemplo, el aumento de los niveles de estradiol plasmático liberado por los folículos ováricos en crecimiento produce la activa ción de sistemas neuronales que regulan la liberación de LHRH y, en consecuencia, la liberación de LH.

Otro tipo de regulación extrínseca de la liberación de neurotransmisor está constituido por los fenómenos de regulación mediados por precursores de neurotransmisores. La regulación dada por la disponibilidad de nutrientes precursores de neurotransmisores, es relevante tanto en el caso de las aminas biógenas como de los neuropéptidos o aminoácidos neurotransmisores. Ejemplos de este tipo de regulación extrínseca los constituyen la capacidad del triptófano de la dieta para modificar la síntesis de serotonina, la de colina para la síntesis de la acetilcolina, o la de tirosina para la síntesis de las catecolaminas. La concentración de nutrientes precursores en el sistema nervioso puede variar fisiológicamente durante la ingesta o, farmacológicamente, por la administración de los nutrientes puros.

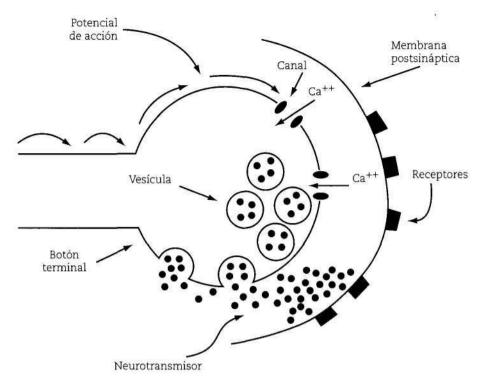


Figura 3.2 Mecanismo para explicar la liberación del neurotransmisor en la sinapsis. Cuando el potencial de acción llega al botón terminal, los canales de Ca⁺⁺voltaje dependientes se abren y el Ca*+ entra por difusión hacia el interior. Un aumento en el Ca" intracelular desencadena una serie de eventos que hacen que la vesícula sináptica se desplace hasta la membrana presináptica, se fusione con ella y por tanto, el neurotransmisor sea liberado al espacio sináptico donde por difusión alcanza a los receptores de la membrana postsináptica.

3.4 El receptor neuronal

Una vez que el neurotransmisor ha sido liberado hacia el espacio sináptico, éste, por difusión, llega hasta la membrana postsináptica, donde se une a su receptor. Esto es con el fin de producir un cambio bioquímico en la siguiente neurona que sea capaz de generar un potencial de acción y continúe la transmisión de la señal entre las neuronas.

Como ya se mencionó, los receptores membranales son estructuras complejas de naturaleza proteica, los cuales presentan, hacia la cara externa de la membrana, un componente con gran afinidad al neurotransmisor, y hacia la cara interna, una asociación con diversas proteínas que pueden activarse después de unírsele el neurotransmisor. Los receptores se pueden clasificar en excitadores o inhibidores. En el caso de los excitadores, éstos actúan induciendo la apertura de los canales de Na y por tanto una despolarización; mientras que los inhibitorios producen la abertura de los canales de Cl, haciendo que este ion entre a la célula volviéndola más negativa y por tanto, con pocas posibilidades de responder con un potencial electroquímico.

El mecanismo mediante el cual la unión del receptor con el neurotransmisor produce un nuevo potencial de acción, se puede apreciar en la Figura 3.3. La unión del neurotransmisor con el receptor puede originar dos vías posibles para modificar la excitabilidad neuronal:

- La vía directa, en la que la simple unión del receptor con el neurotransmisor produce la apertura de canales modifi cando el umbral de excitabilidad.
- La vía indirecta, en la que el acople receptor-neurotransmisor activa segundos mensajeros intracelulares como el AMPc, GMPc, trifosfato de inositol, diacilglicerol o a través de la activación de las proteínas G de la membrana. Las proteínas G pueden inducir la apertura de canales como los de potasio, activar enzimas intracelulres o la transcrip ción de un gen. Estos efectos alteran el nivel de excitabili dad neural, que incluye períodos de tiempo mayores que los de la vía directa. Tales mecanismos están involucrados en procesos de memoria o aprendizaje.

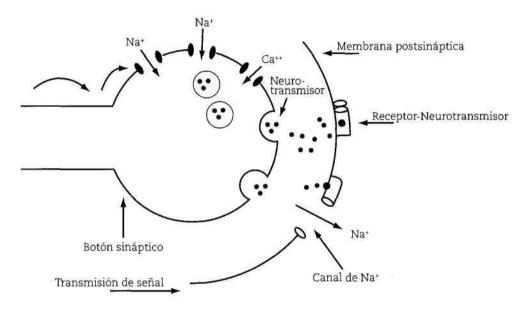


Figura 3.3 Conducción del potencial de acción de una neurona a otra a través de la sinapsis. Durante el potencial de acción entra Na^*y sale K^+ , en el botón sináptico este potencial abre los canales de $Ca^{**}y$ el ion entra para producir cambios intracelulares que hacen finalmente que el neurotransmisor se libere. Una vez liberado el neurotransmisor, éste se une al receptor, y esta unión produce cambios en la membrana, particularmente se abren los canales de Na^*p por los cuales entra el ion y por consiguiente se genera una despolarización y así se continúa el potencial de acción en la siguiente neurona.

3.5 Convergencia y divergencia

Una manera de regular el paso de información entre neuronas es la dirección que lleva el mensaje, es decir, un conjunto de neuronas pueden estar haciendo sinapsis sobre una sola neurona y éstas pueden ser tanto excitadoras como inhibidoras, siendo el comportamiento de esa neurona la resultante de la acción de todas ellas. A este fenómeno se le llama *convergencia*. Por otro lado, cuando una sola neurona hace sinapsis con distintas neuronas para difundir su señal a un mayor número de ellas como forma de amplificar esa señal, se le conoce como **divergencia** (Figura 3.4).

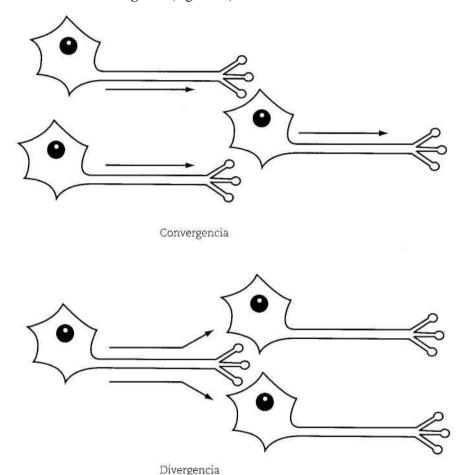


Figura 3.4 Convergencia y divergencia. En la convergencia, varias neuronas inciden en una sola como mecanismo regulatorio de reducción funcional. En la divergencia, una neurona puede incidir en varias neuronas amplificando la señal.

3.6 Suma y oclusión

En el caso de que exista una convergencia donde varias neuronas hacen sinapsis con una sola, ya sean inhibidoras, excitadoras o ambas, el efecto producido será proporcional al número de sinapsis que tenga. A tal hecho se le llama **suma**, donde la respuesta evidentemente

será mayor y dependerá del número de sinapsis que intervengan; sin embargo, se da el caso de que varias neuronas hagan sinapsis sobre la misma neurona pero no todas descargan sobre ella simultáneamente, sino que unas primero y otras después, pudiéndose afectar la magnitud de la excitabilidad en el caso de la estimulación por las segundas; a este fenómeno se le llama **oclusión.**

3.7 Plasticidad sináptica

La memoria y el aprendizaje no podrían explicarse con el solo hecho de que las neuronas o sus elementos permanecieran fijos una vez que se hubiese completado el desarrollo del sistema nervioso. La flexibilidad o adaptación a cambios ambientales a los cuales se puede someter una neurona y responder favorablemente, se le conoce como **plasticidad** *neurona]* y los cambios pueden ser tanto de corta como de larga duración. Como ya se mencionó, la facilitación y la potenciación postetánica son formas de plasticidad neuronal; sin embargo, existen otras formas de plasticidad que implican directamente a los elementos de una sinapsis como la habituación, la sensibilización y la potenciación postetánica a largo plazo.

- Habituación: cuando se aplica un estímulo de manera re petitiva a una neurona, la respuesta cada vez va siendo menor, hasta llegar a desaparecer. Este fenómeno se ex plica porque conforme se dan nuevos estímulos, el nivel de neurotransmisor va disminuyendo debido a una baja progresiva de Ca, ya que los canales para este ion van per diendo su eficiencia para abrirse.
- Sensibilización: al aplicar un estímulo de cierta magnitud, éste puede provocar una respuesta mayor a la habitual o bien aumentar el número de respuestas por estímulo. Este efecto se da cuando el Ca induce una mayor activación de segundos mensajeros como el AMP cíclico, lo cual modifi ca el nivel de proteínas de membrana involucradas en la realización del potencial de acción, incrementando así su nivel de excitabilidad.
- Potenciación postetánica a largo plazo: este fenómeno es se mejante a la potenciación postetánica, sólo que en ella ocurre un mayor tiempo de persistencia y se explica como un aumento en el nivel de calcio intracelular en la neuro na postsináptica induciendo una prolongada liberación del neurotransmisor.

Por otro lado, existen sustancias producidas ya sea por la glía, músculo o estructuras que las neuronas innervan y que participan en la plasticidad neuronal. Tales sustancias se conocen como *neuro-trofinas*, ya que estos compuestos afectan a la neurona en cuanto a que modifican la síntesis de proteínas que están involucradas en el desarrollo, crecimiento y adaptación neuronal. De manera genérica, a los receptores para las neurotrofinas localizados en la membrana neuronal se les denomina *trfe*. Se han identificado varias neurotrofinas entre las que se encuentran:

• Factor de crecimiento nervioso (NGF): favorece el crecimiento v conservación neuronal.

- Factor neurotrófico derivado del cerebro: previene el envejeci miento y muerte neuronal.
- Factor neurotró/ico ciliar: ayuda a la recuperación de lesio nes neuronales.
- Neurotrq/ina 3 y Neurotrofina 4-5: mantienen la integridad neuronal.

3.8 Neuromodulación

Un término utilizado frecuentemente en Fisiología es el de neuromodulador, que se aplica a la sustancia que, liberada por la misma u otras neuronas, no ejerce el efecto fisiológico de la vía neural, sino que aumenta o disminuye la expresión de la actividad neural.

La neuromodulación puede darse en la membrana presináptica o postsináptica. Es decir, el neuromodulador puede afectar la liberación de neurotransmisor o su acción sobre el receptor con un efecto que finalmente signifique mayor o menor número de canales de Ca voltaje-dependientes que se abren. También el neuromodulador puede tener un efecto postsináptico a través de modificaciones alostéricas de los receptores, o por interferencia con la síntesis de algún mensajero intracelular. A este nivel postsináptico, un aspecto electrofisiológico diferencial de importancia entre neurotransmisor y neuromodulador es la forma en que se afecta el potencial de membrana en reposo. Sólo los neurotransmisores cambian ese potencial, mientras que los neuromoduladores no afectan al potencial, modificando exclusivamente la amplitud del efecto del neurotransmisor.

RESPUESTAS REFLEJAS

4

Las características de los reflejos nerviosos, su clasificación de acuerdo al número de neuronas que intervienen, el tipo de inervación que presentan, así como sus propiedades generales, son los temas que trata este capítulo.

4.1 Reflejos neuronales

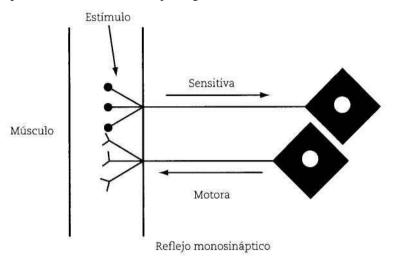
Como ya se describió en párrafos anteriores, la convergencia se da cuando el número de entradas a un centro nervioso o a una simple neurona es mayor que el número de salidas. Esas entradas, terminaciones sinápticas, pueden ser de una fuente única o de varias fuentes, excitatorias o inhibitorias.

Los fenómenos inhibitorios tienen enorme importancia en el adecuado funcionamiento del SNC. Dada la gran intercomunicación entre los distintos centros cerebrales, algunos de los cuales son autoexcitables, podrían establecerse circuitos oscilantes excitatorios o inhibitorios, por ejemplo, la **inhibición** recíproca que se presenta en un movimiento corporal de tipo automático sin la intervención de ningún otro elemento de control. También se puede dar la inhibición retrógrada donde a partir de un grado de estimulación suficiente, las propias neuronas postsinápticas inhiben a las presinápticas tanto más cuanto más son estimuladas. El ejemplo típico es la inhibición de las interneuronas de Renshaw sobre las motoneuronas. De igual forma se puede producir un mecanismo de retroinhibición llamada **inhibición lateral**, en que la intemeurona inhibidora bloquea las neuronas próximas a la inicialmente estimulada, por ejemplo, en la inhibición mutua entre neuronas con campos receptores o estimuladores vecinos. En el SNC, ello impide que las señales procedentes de una vía difundan hacia otras, y durante la conducción en las vías aferentes ayuda a resaltar los límites del estímulo.

Se llama **acción refleja** a toda respuesta estereotipada del organismo ante un determinado estímulo sensorial. Son reacciones que están dependientes del sustrato genético, automáticas, constantes en todos los individuos normales de una determinada especie. Por tanto, debe existir un sustrato anatómico, unas determinadas conexiones neurales que lo posibiliten. Un **arco** *reflejo* es el conjunto de estructuras anatómicas con un número de elementos definidos

que intervienen en un acto reflejo y corresponde a la unidad básica de una acción integradora del SN. Como mínimo, incluye: el receptor sensorial, la neurona sensitiva, la neurona motora y la estructura efectora como músculo o glándula.

Los reflejos se han clasificado de acuerdo al número de neuronas que interactúan en ese reflejo (Figura 4.1):



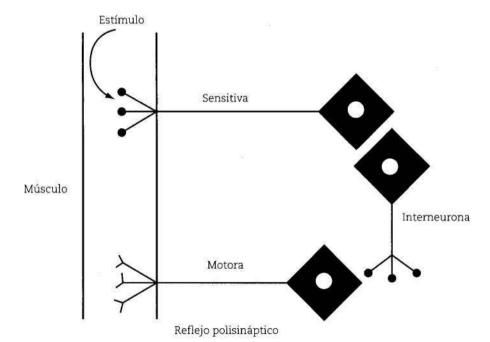


Figura 4.1 Reflejo monosináptico y polisináptico. En el reflejo monosináptico sólo participan en la sinapsis las neuronas sensitivas que recogen el estímulo y las neuronas motoras que conducirán la información hacia el órgano efector, que en este caso es el músculo. En el reflejo polisináptico intervienen, además de las neuronas sensitivas y motoras, las interneuronas, que actúan como puente y pueden realizar función de modulación en la calidad de la respuesta.

- Monosinápticos: Es el más simple de los reflejos y en él sólo existe sinapsis entre la neurona sensitiva y la motora. Un ejemplo es el reflejo miotático en el que el estiramiento del músculo inicia el reflejo y la respuesta es la contracción del músculo que se estimuló. La neurona sensitiva está en el huso muscular, la cual se estimuló al estirarse el mús culo y de allí la señal pasó a una motoneurona efectora que hace que se contraiga el músculo. El ejemplo de este reflejo es el rotuliano o patelar.
- Polisinápticos: Es el más común de los reflejos y en él se da la participación de neuronas sensitivas, intemeuronas y motoras. Como ejemplo de este reflejo está la flexión. Cuando se aplica un estímulo doloroso, que es de tipo sen sorial, se produce una contracción de los músculos que se insertan en huesos, los cuales pueden realizar una flexión y simultáneamente una inhibición de los músculos exten sores para con esto retirarse de la fuente de dolor. En este caso, algunas intemeuronas envían información excitatoria a unas neuronas motoras y otras, información inhibitoria.

Ahora bien, el individuo es mucho más que un conjunto de respuestas automáticas. No parece que las actividades reflejas, aun las más complejas, sirvan para explicar las actividades de comportamiento, menos automáticas y con cierta espontaneidad. Los actos de comportamiento implican la actividad del organismo en su conjunto, pueden ser prolongados y aunque en ocasiones son actividades estereotipadas, son más plásticas y el sustrato anatómico implicado es todo el SN, sin posibilidad de aislamiento como en un acto reflejo.

El arco reflejo conduce más lentamente que las fibras nerviosas. Se denomina tiempo de latencia o *tiempo de reflejo* al que transcurre desde la aplicación del estímulo a la obtención de la respuesta. Depende de la latencia del receptor para transformar el estímulo en potenciales de acción, de la velocidad de conducción de las vías aferente y eferente, del retraso central en función del número de sinapsis implicadas y de la activación del efector. Los reflejos son fatigables, es decir, la fatiga del reflejo se muestra tras la estimulación repetida por alargamiento del tiempo de reflejo y disminución de la amplitud de la respuesta.

En un reflejo monosináptico, la neurona motora no solamente está conectada a la sensitiva que forma parte del arco reflejo, sino que recibe múltiples influencias, excitatorias e inhibitorias, de diversos orígenes, con lo que la respuesta puede ser objeto de modulación y nunca es rigurosamente automática. Ello es aún más patente en los reflejos polisinápticos, en los que la respuesta es más variable, más plástica y puede ajustarse mejor a las demandas del organismo.

Se pueden establecer algunas de las propiedades generales de los reflejos polisinápticos. Debido a la posibilidad de sumación espacial y temporal en las intemeuronas y las neuronas motoras, el tiempo del reflejo depende fuertemente de la amplitud del estímulo (en un reflejo monosináptico es prácticamente constante). De modo equivalente, la forma de la respuesta varía en función de la intensidad del estímulo. Con estímulos crecientes pueden reclutarse mayor número de unidades motoras, con lo que la respuesta irradia a mayor número de músculos. El estímulo *adecuado* será aquel que siempre produzca el mismo reflejo aunque varíe su magnitud. Otro factor que guardan en común los reflejos polisinápticos es que presentan en su

conjunto varias vías de información eferente para un mismo arco reflejo, por lo que se le llama *vía final* común. Por otro lado, cuando un estímulo es prolongado, puede darse que la respuesta sea de larga duración inhibitoria y no permita una respuesta excitadora o a la inversa. A ésto se le llama **estado central de excitación** o **inhibición.** Igualmente se dan otros factores como la **habituación** y la **sensibilización**, que ya se mencionaron anteriormente.

Cada organismo tiene capacidad para aprender reacciones reflejas nuevas en respuesta a las situaciones ambientales variables de su propio medio, que se denominan reflejos condicionados. Ello indica la posibilidad del establecimiento de nuevas conexiones sinápticas, generalmente en niveles de integración superiores, que consiguen la adaptación del individuo a condiciones variables y que reflejan la plasticidad del SN.

64

Los receptores sensoriales, su comportamiento bioeléctrico, su modalidad de percepción, los principios que los rigen y sus generalidades, son los temas que contiene este capítulo.

5.1 Percepción sensorial

La información acerca de los múltiples estados en que se encuentra un organismo, tanto en relación con sus propias condiciones como con las del exterior, es de vital importancia. Por una parte, posibilita un comportamiento biológicamente eficaz respecto del ambiente exterior y, por otra, permite la regulación de los procesos internos. Se denomina sistema sensorial a la organización funcional mediante la cual un organismo procesa información del ambiente extemo e interno. Está constituido por los receptores sensoriales y por las regiones del SNC que intervienen en la recepción y procesamiento de esa información. Los receptores representan la única vía de comunicación del sistema nervioso con el exterior y son capaces de transformar la energía del estímulo sensorial en impulsos nerviosos. Luego, esa respuesta inicial del receptor se proyecta en los correspondientes grupos neuronales a lo largo de la vía aferente, pudiendo alcanzar finalmente la corteza cerebral, particularmente à áreas específicas para esa sensación percibida.

Estos procesos sensoriales, que pueden ser origen de actos reflejos o de comportamiento, pueden ser estudiados con métodos puramente fisiológicos y constituyen lo que puede denominarse **fisiología sensorial objetiva**. Ahora bien, el cómo se evalúa esa información, se integra, se hace consciente, se interpreta (por comparación con informaciones previas almacenadas) y posibilita incluso en el hombre el conocimiento intelectual, corresponde a la **fisiología sensorial subjetiva**, entra dentro del campo de la psicología, y depende de la particular organización y propiedades del SNC.

En general, no se reciben impresiones aisladas; a un conjunto de impresiones se denomina **sensación.** La percepción implica capacidad de interpretación de la sensación consciente, de obtención de una imagen interna del estímulo, mediante la cual el individuo adquiere información de algo que distingue de sí mismo, objeto de su conocimiento.

5.2 Receptores sensoriales

La estructura responsable de la percepción sensorial es el receptor. Un receptor corresponde a una estructura especializada del sistema nervioso, ya sea como neurona propiamente, o como una célula especializada que conforma un órgano sensorial. Éstos actúan como un transductor de energía mecánica, electromagnética, térmica, química, a un impulso nervioso.

La clasificación de los receptores depende de su localización (telerreceptores, exteroceptores, interoceptores y propioceptores) o bien, del tipo de estímulo que perciben:

- Mecanorreceptores: los cuales se estimulan con cambios fí sicos conformacionales como los auditivos, de presión, vi bración, propiocepción, tacto.
- Quimiorreceptores: éstos son estimulados por agentes o sus tancias químicas como el bióxido de carbono, glucosa, los sabores, los olores.
- *Termorreceptores*: la estimulación de estos receptores se da por cambios de temperatura (frío-calor).
- Fotorreceptores: son estimulados por las ondas electro magnéticas (luz); a esta clasificación corresponden los co nos y bastones de la retina.
- Nociceptores: perciben el dolor. Aunque en este caso el estí mulo que perciben es de naturaleza química, y podría in cluirse en quimirrecepción, sin embargo, es más frecuente considerarlo como un receptor especial.

La modalidad de ¡a sensación se define como el tipo de estímulo que induce una sensación específica producto de la estimulación del receptor. Por ejemplo, la modalidad de frío, de dolor, de gusto, luz, etcétera.

5.3 Actividad eléctrica del receptor

Cuando se aplica un estímulo de cierta magnitud (pequeña) al receptor, éste induce un cambio en sus características bioeléctricas, es decir, se produce una despolarización en el receptor sin llegar a propagarse; sin embargo, al ser más intenso el estímulo, se incrementa el potencial del receptor y puede entoces generar un potencial de acción en la fibra sensitiva. El potencial *generador* del receptor, por tanto, se define como una despolarización, no propagable del receptor. Este potencial se origina en la terminal nerviosa no mielinizada de la fibra y cuando alcanza su nivel de descarga, es decir, el umbral de excitación, produce un potencial de acción, el cual, como ya se vio en capítulos anteriores, se propaga a lo largo de la fibra iniciándose en el primer nodo de Ranvier.

Es complejo explicar cómo son las bases iónicas de excitación para los distintos receptores. A modo general, se puede decir que todos dependen de la apertura de los canales de Na; para iniciar una despolarización, aunque los mecanismos de esta apertura pueden ser muy diversos, por ejemplo, en los mecanorreceptores, la distensión de la membrana físicamente puede abrirlos y permite el acceso del Na, o en el caso de los fotorreceptores donde participan las proteínas G que pueden regular la apertura de estos canales.

Cuando un receptor es estimulado con frecuencias muy altas, puede dejar de responder a esa estimulación; a esto se le conoce como *adaptación* del *receptor*. No todos los receptores presentan el fenómeno de adaptación, por lo que se han dividido en:

- Receptores *fásicos*: corresponde a los que se adaptan en ma yor o menor medida, como los del tacto, olfato, gusto.
- Receptores tónicos: son aquellos que difícilmente se adaptan o sencillamente no lo hacen, como los de dolor y los de frío.

Al parecer, la explicación para este fenómeno de adaptación es que las estructuras receptoras sufren una desensibilización causada, en algunos casos, por el reacomodo físico del receptor.

5.4 Principios básicos de la conducción sensorial

Es interesante el planteamiento de que dependiendo del receptor que se estimule, se originará una sensación específica; sin embargo, la conducción de la señal siempre será un impulso nervioso. Esto significa que tanto una información de tacto como una de temperatura finalmente serán conducidas como potenciales de acción.

Como ya se mencionó, la sensación es recibida por el receptor v éste conducirá la señal hacia una fibra sensitiva para pasar a los sitios de integración, como lo pueden ser la médula espinal o el encéfalo. Aunque existe integración, sensorial en la médula espinal, el encéfalo corresponde al sitio de mayor complejidad y diversidad de asociaciones. Si se estimula un receptor de temperatura, esta información viajará por la neurona sensitiva periférica que conectará con otras de la médula espinal y de allí pasará hasta el tálamo y finalmente al lóbulo parietal de la corteza cerebral. Ahora bien, si se estimula cualquier neurona implicada en esta vía, se sentirá la sensación de frío, independientemente del nivel de estimulación, es decir, si se estimula la zona específica de la corteza sensorial del frío se generará esta sensación, al igual que si se estimula el sitio específico talámico o el fascículo espinotalámico lateral de la médula espinal. Este fenómeno ocurre para cualquier sensación y se le conoce como el Principio de Müller (Figura 5.1).

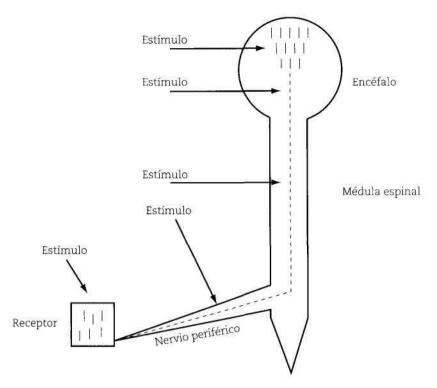


Figura 5.1 Principio de Müller. La estimulación de un receptor sensorial provocará un impulso nervioso que viajará por el nervio periférico, entrará a la médula espinal y llegará hasta el encéfalo. Si se aplica un estímulo en cualquier sitio a lo largo de toda la vía específica, producirá siempre la misma sensación, aunque ya no se esté estimulando al receptor.

En el caso contrario al anterior, el sitio donde se percibe la sensación es siempre donde se localiza el receptor. Esto es, si experimentalmente con unos electrodos de estimulación se aplican estímulos en la corteza sensorial específica, donde termina la vía neural de frío, la sensación se percibirá en la parte periférica donde se encuentra el receptor, a esto se le conoce como **Ley de ja proyección** (Figura 5.2).

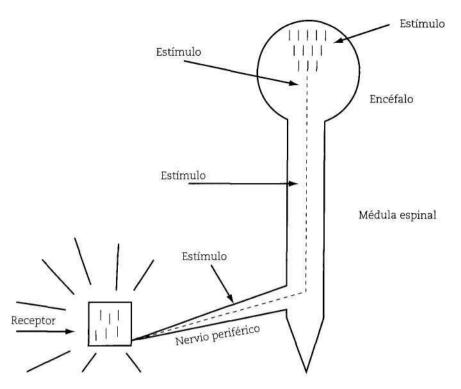


Figura 5.2 Ley de la proyección. La estimulación de un receptor sensorial provocará un impulso nervioso que viajará por el nervio periférico, entrará a la médula espinal y llegará hasta el encéfalo. Si se aplica un estímulo en cualquier parte de la vía nerviosa, producirá la sensación respectiva; sin embargo, la sensación siempre se percibirá en el sitio donde se localizan los receptores para esa sensación. Por ejemplo, si se estimula el encéfalo en el área que representa a la sensación de dolor en el dedo pulgar derecho justamente la sensación de dolor se percibirá en el pulgar derecho.

El grado de sensación está definido por:

- La calidad del estímulo: frecuencia, intensidad, duración.
- El número de receptores estimulados.
- Nivel de representación en corteza cerebral de las áreas somáticas (homúnculo).

La magnitud de la sensación no guarda una relación aritmética con la calidad del estímulo; es decir, si se aplica un estímulo de cierta intensidad se percibirá cierto grado de sensación y si se aplica el doble de la intensidad del estímulo, no se percibirá el doble de la sensación; sin embargo, el comportamiento de la sensación es proporcional al logaritmo de la intensidad del estímulo, lo que numéricamente significa que es exponencial. Por ejemplo, al dar un estímulo, éste provocará un grado de sensación, y para sentir el doble de esa sensación, se tendrá que aplicar 10 veces más de intensidad del estímulo. A este comportamiento de la sensación se le conoce como Ley de Weber-Fechner.

La neurona sensitiva puede presentar una o varias ramificaciones que pueden actuar como receptores, a ésto se le llama **unidad**

sensorial (Figura 5.3). A la zona en que la unidad sensorial recoge la información sensitiva se le conoce como campo receptivo. Cuando se da un estímulo suficientemente intenso en un *campo receptivo*, puede suceder que otros campos receptivos de esa sensación sean estimulados o incluso los de otra sensación distinta, lo cual puede producir una interpretación cortical de sumación y percibirse una mayor intensidad de la sensación; esto se define como fenómeno **reclutamiento** de unidades sensitivas.

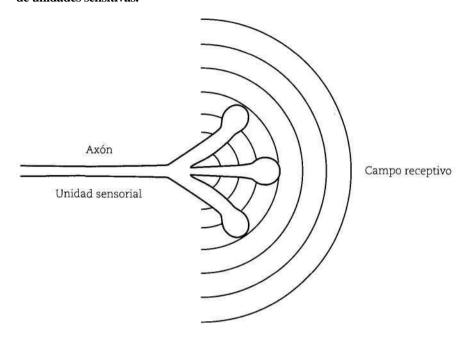


Figura 5.3 Esquema de una unidad sensorial formada por un axón y sus ramificaciones respectivas. Al área en que la unidad sensorial recoge la información sensitiva se le conoce como campo receptivo.

PERCEPCIÓN SENSORIAL: SENSACIONES

6

Las sensaciones que nos permiten estar en contacto con el ambiente tanto interno como externo, a través del tacto, presión, vibración, propiocepción, temperatura y dolor, son los contenidos de este capítulo.

6.1 Las sensaciones

Como ya se mencionó, la percepción del mundo externo e interno está determinada por los receptores. Los receptores hacen sinapsis con neuronas sensitivas que ingresan hacia centros de integración refleja o consciente y se establece un comportamiento homeostático específico. Las sensaciones se han agrupado de acuerdo a la complejidad de estructuras que involucra su recepción o bien dependiendo de su localización. Así, existen **sensaciones** generales como el tacto, la presión, la vibración, el frío, el calor, la propiocepción y el dolor. Tales sensaciones implican estructuras relativamente sencillas como terminales nerviosas libres o modificaciones de expansión en su membrana o encapsulamiento pero a nivel uni-neural; sin embargo, existen sensaciones como la visión, la audición, el equilibrio, el gusto y el olfato, que requieren de instrumentos adicionales para realizar una adecuada percepción y además participan conjuntos neuronales con funciones diferenciadas. Por esta razón se les conoce como sensaciones especiales.

En cuanto a las sensaciones generales, partiendo desde los receptores, sus vías neurales siguen por la médula espinal a través de los cordones posteriores y por los fascículos espinotalámicos ventral y dorsal. De allí son conducidas hasta el tálamo y a través de la radiación talámica llegan a la corteza somatosensitiva (Figura 6.1) (lóbulo parietal), específicamente a dos áreas:

- Somatosensorial I, localizada en la circunvolución postrolándica.
- Somatosensorial II, localizada en la pared de la cisura de Silvio.

Cada una de las partes corporales tiene una representación cortical sensorial específica, la cual no es proporcional al área que representa.

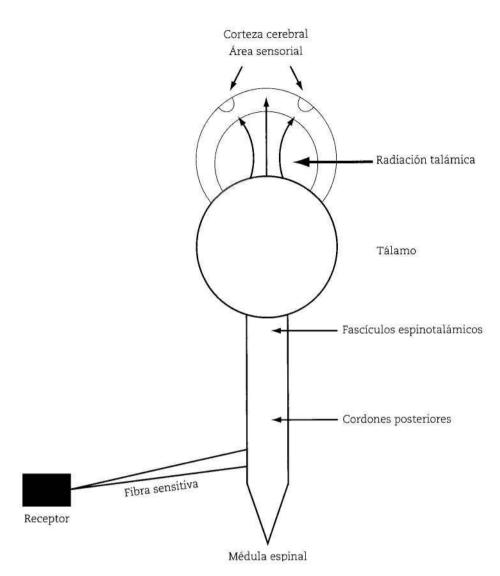


Figura 6.1 Vía neural sensitiva general. El receptor sensorial manda la información a través de la fibra sensitiva hasta la médula espinal; de allí asciende ya sea por los cordones posteriores o por los fascículos espinotalámicos ventral y dorsal hasta llegar al primer sitio de integración sensitiva del encéfalo, que es el tálamo. Así, a través de la radiación talámica, la información sensorial llega a la corteza cerebral.

6.2 Tacto

La sensación de tacto nos permite reconocer la superiñcie de los objetos (rugoso, liso, etcétera.). Tal sensación es percibida por mecanorreceptores que pueden ser los **corpúsculos** *de Meissner* y *de* Pacini, así como los de **Merkel** y **Rufjím** (Figura 6.2). En general, se localizan subcutáneamente y son abundantes en la piel de labios, manos y alrededor de folículos pilosos. La sensación viaja tanto por los cordones posteriores como por los fascículos espinotalámicos, hasta llegar al tálamo y de allí a la corteza somatosensorial.

Cuando se aplica un estímulo táctil con un objeto agudo sobre un área específica, se puede reconocer, sin ver, el sitio de la aplicación del estímulo; sin embargo, el número de receptores al tacto y su representación cortical, pueden hacer variar el nivel de precisión del reconocimiento. No es lo mismo la localización del sitio de estimulación en la espalda que en un labio; el error de localización será mayor en la espalda a ojos cerrados. Por otro lado, en la discriminación entre dos puntos, a la distancia que deben aplicarse dos estímulos simultáneos para reconocerse como dos puntos separados y no como uno solo, se le denomina umbral para dos puntos.

Al reconocimiento de un objeto sin verlo, sólo empleando la sensación táctil y la sensación de presión, se le llama **estereognosia.**

6.3 Propiocepción

A la facultad que tenemos de reconocer la ubicación de nuestras partes corporales en relación con el propio cuerpo se le llama **propiocepción.** Por ejemplo, al alzar un brazo y mantener los ojos cerrados, se puede saber en qué posición se tiene.

La información propioceptiva puede proceder de receptores como los *órganos* tendinosos de Golgi (Figura 6.2), corpúsculos de Pacini y los husos musculares.

Los órganos tendinosos de Golgi son receptores estructuralmente sencillos situados en los tendones de los músculos. Consisten en terminaciones nerviosas ramificadas que penetran entre unas 10 o 15 fibras musculares incluidas en el tendón y en contacto con las fibras del músculo. Están aislados por una cápsula de tejido conectivo. Como los husos, son sensibles al estiramiento pero, debido a que están dispuestos en serie con las fibras musculares, informan no de la longitud, sino de la tensión a que se encuentra sometido el músculo.

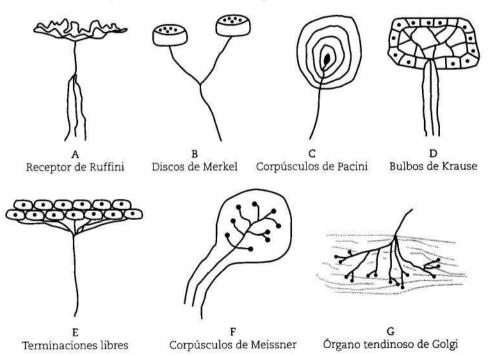


Figura 6.2 Tipos de receptores sensoriales.

Así, se activan tanto en la contracción muscular activa como en la distensión pasiva. Los receptores tendinosos se adaptan rápidamente y presentan respuesta fásico-tónica. A diferencia de los husos, no responden en la situación de reposo muscular, lo que indica que su umbral de excitabilidad es más elevado.

Los husos musculares y los órganos tendinosos intervienen en importantes actos reflejos que posibilitan el control automático de la longitud y del grado de tensión de las fibras musculares, de enorme importancia en el control de los movimientos y en el mantenimiento de la postura.

Las cápsulas articulares se estiran o se comprimen con los movimientos de la articulación, de modo que los mecanorreceptores pueden indicar la posición articular y la velocidad del movimiento. Así, algunos receptores son fásico-tónicos y otros, de adaptación más rápida, sólo presentan respuesta dinámica. Según la posición relativa de los receptores, pueden presentar mayor frecuencia de descarga en la flexión o en la extensión. En general, cada receptor particular responde sólo en un pequeño margen de variación de la posición angular, lo que posibilita una información muy precisa dentro de su margen de actividad. En conjunto, los diversos receptores articulares cubren la totalidad de posiciones de la articulación, pudiendo informar además de la velocidad de desplazamiento.

La vía neural va desde el receptor hasta la médula espinal como parte de los cordones posteriores y parte de esta información se deriva al cerebelo y la otra hacia la corteza, pasando por el tálamo.

6.4 Presión y vibración

Los corpúsculos de Pacini son mecanorreceptores localizados en capas profundas de la piel, en tejidos conectivos, tendones y articulaciones. Están implicados en la sensación de presión y de vibración. Son relativamente grandes (1 mm de longitud y unos 0.6 mm de diámetro), fácilmente disecables y estructuralmente sencillos. Cualquier presión superficial se transmite a través de la estructura accesoria hasta la membrana receptora, cuva permeabilidad aumenta por apertura de los canales iónicos. Así, la membrana receptora se despolariza y da lugar al potencial generador, cuya magnitud depende de la deformación de la membrana y, por tanto, de la magnitud del estímulo. Este potencial local se transmite mediante circuitos de corrientes locales hasta el primer nodulo de Ranvier. Aquí, si la intensidad de las corrientes es suficiente para alcanzar el umbral de excitación, se generará un potencial de acción, que se propagará sin decremento. La frecuencia de impulsos nerviosos que viajan por el axón depende de la magnitud del potencial. Según la velocidad de adaptación, se distingue entre receptores de adaptación rápida (corpúsculos de Pacini), y receptores de adaptación lenta (como algunos de las cápsulas articulares). Los receptores de adaptación muy rápida son especialmente aptos para informar acerca de procesos continuados, es decir, sólo descargan mientras se produce el cambio y en función de su velocidad. Tienen una importante función de predicción: la velocidad del cambio permite deducir dónde se encontrará el organismo al cabo de muy poco tiempo, lo que puede tener enorme importancia fisiológica (ajustes preventivos posturales para evitar pérdida de equilibrio durante movimientos rápidos, etcétera). Los receptores de adaptación muy lenta o nula informan continuamente acerca de la magnitud del estímulo. Por tanto,

mantienen al SNC informado del estado del cuerpo y su relación con el medio exterior o interior.

La sensación de presión básicamente difiere de la vibracional en la frecuencia de estimulación, es decir, si la cantidad de estímulos por unidad de tiempo es muy grande se percibirá la sensación de vibración, mientras que si es pequeña, será solamente de presión.

6.5 Frío y calor

Los termorreceptores son receptores cuyo estímulo propio es la temperatura. Existen termorreceptores cutáneos y centrales, tanto en las visceras como en el SNC (médula espinal, tronco del encéfalo e hipotálamo).

Dado que los procesos biológicos son dependientes de la temperatura, resulta fácil comprender la termosensibilidad de las estructuras neurales.

Los termorreceptores se caracterizan porque su estímulo propio es la temperatura, dan lugar a sensaciones de frío y calor y participan en las reacciones termorreguladoras, tanto comportamentales como la búsqueda de ambientes térmicamente adecuados, así como mecanismos de termorregulación autónomos.

Mediante estimulación de la piel en el hombre con estimuladores térmicos de 1 mm de superficie, se ha observado una distribución puntual de la sensibilidad térmica, con puntos de calor (cuya estimulación provoca sensación de calor) y puntos de frío, 10 veces más numerosos que los anteriores. Cada punto parece corresponder al campo receptor (próximo a 1 mm de diámetro) en conexión con una fibra nerviosa. Los puntos térmicos no se superponen y la estimulación de las regiones interpuntos no dan lugar a sensaciones térmicas.

Estos y otros estudios electrofisiológicos demuestran la existencia de, al menos, dos tipos diferentes de termorreceptores, los de frío y los de calor. Los primeros están situados inmediatamente debajo de la epidermis; son terminaciones nerviosas ramificadas amielínicas procedentes de una fibra mielínica, que atraviesan la membrana basal del epitelio y se introduce en el citoplasma de las células básales epidérmicas. Los receptores de calor están situados más profundamente en la dermis, son probablemente también fibras amielínicas.

Los termorreceptores cutáneos presentan adaptación rápida, mostrando una respuesta fásico-tónica que proporciona información sobre los cambios térmicos (respuesta dinámica) y sobre la propia magnitud de la temperatura cutánea (respuesta estática). Típicamente, la frecuencia de descarga de los receptores de frío aumenta por enfriamiento y disminuye por calentamiento, mientras que los de calor responden a la inversa. Continúan siendo especulativas las explicaciones sobre la transducción termoeléctrica de los termorreceptores. Dado que no se han observado estructuras especiales, se piensa que la temperatura podría influir directamente en la electrogénesis de la membrana receptora, mediante cambios en la permeabilidad iónica o en las bombas catiónicas.

Entre 10 y 48 °C de temperatura cutánea constante, los termorreceptores presentan actividad continuada, con una frecuencia de descarga que depende del valor concreto de esa temperatura. Los de frío lo hacen entre 10 y 45 °C, presentando una respuesta máxima entre 25 y 30 °C. Los de calor responden entre 30 y 48 °C, estando su máximo entre 40 y 45 °C. Así, hay márgenes de temperatura cutánea en que sólo hay respuesta de los receptores de frío o de los de calor y en

cambio, entre unos 30 y 40 °C, hay respuesta simultánea de ambos tipos de termorreceptores. Esta sobreposición posibilita una mayor sensibilidad y fidelidad en la detección de pequeños cambios en márgenes térmicos próximos a la temperatura corporal, en relación con el ajuste de los mecanismos termorreguladores. La respuesta estática del receptor depende de su propia temperatura, no del gradiente térmico sangre-piel. La respuesta del receptor es la misma cuando su temperatura se consiguió desde la superficie o desde el interior, modificando la temperatura sanguínea.

El tiempo de adaptación es tanto menor cuanto menor es el cambio de temperatura. La amplitud del margen de neutralidad térmica varía inversamente con el área de la zona cutánea estimulada, lo que refleja la intervención de mecanismos centrales en la adaptación de la sensación.

Las sensaciones mantenidas de calor y frío fuera de la zona termoneutra son tanto más intensas cuanto más altas o bajas son las temperaturas cutáneas y varían con la magnitud del área estimulada. Por debajo de 10 °C o encima de 40 °C, la sensación térmica se sustituye por sensación dolorosa dependiente de los nociceptores (frío congelante, calor quemante).

Finalmente, la sensación tanto de frío como de calor viaja por el fascículo espinotalámico lateral y llega al relevo talámico terminando en la circunvolución postrolándica. Parte de la información, sobre todo la de termorrecepción central, está asociada al hipotálamo para la regulación de la temperatura.

6.6 Dolor

Los receptores al dolor o nociceptores (Figura 6.2) se encuentran en prácticamente todos los tejidos del cuerpo, excepto en visceras, donde su presencia es nula o muy escasa. Corresponden a terminaciones nerviosas libres que conducen la información tanto por fibras mielínicas como amielínicas hacia el cordón posterior de la médula espinal. El principal neurotransmisor implicado en la conducción de la sensación dolorosa a nivel de la médula espinal es la sustancia P. Algunas fibras terminan en médula espinal, mientras que otras ascienden al tallo cerebral procedentes incluso de alguna fibras del fascículo espinotalámico lateral. La mayoría de esta información nociceptiva llega al tálamo, donde puede seguir dos vías:

- Corteza cerebral, específicamente a tres zonas: somatosensorial I y II y a la circunvolución del cíngulo.
- La otra vía hace conexión con el hipotálamo y sustancia gris periacueductal.

La estimulación del nociceptor se da de manera química. Se ha sugerido que la terminal nerviosa desnuda es sensible para cambiar su potencial receptor cuando éste se somete a agentes químicos, por ejemplo bradicininas, histamina y algunos lípidos de la membrana plasmática, producto de la lesión tisular. La asociación con daño celular y dolor es patente. Una quemadura, una presión intensa, una isquemia, en fin, cualquier forma de provocar daño o muerte celular, traerá como consecuencia la liberación de esos agentes químicos que generarán la sensación de dolor.

Sin embargo, existe el llamado *dolor referido*, que aunque se produzca alguna irritación o sufrimiento celular en una viscera, la sensación se percibe en otra estructura distante.

La función básica del dolor es la de proteger en contra de lesiones o daños que ponen en riesgo la integridad del individuo. Por lo que es uno de los receptores que menos sufren adaptación; ya que nos indican un posible trastorno homeostático; sin embargo, bajo ciertas circunstancias de dolor intenso, la reacción corporal puede comprometer igualmente la homeostasia y produce respuestas como el desmayo o bien la liberación de analgésicos endógenos como las endorñnas o las encefalinas. Esta últimas pueden inhibir la transmisión nociceptiva local, la conducción sináptica a nivel medular, disminuyendo la liberación de la sustancia P, o bloqueando en áreas más centrales como sustancia gris periacueductal o núcleos del rafe.

La intensidad del dolor tiene que ver directamente con la magnitud de la estimulación; no obstante, existe un componente psicológico importante que puede modular esa sensación. Tal modulación puede depender de varios factores como: aspectos culturales, aprendizaje al dolor, predisposición, nivel de consciencia, etcétera.

En este capítulo se pretende definir la participación del sistema nervioso en su parte autónoma desde el punto de vista funcional, el cual incluye al sistema nervioso simpático y al parasimpático, así como al hipotálamo.

7.1 Organización funcional del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo, a cargo de la inervación de la musculatura lisa de todos los órganos y de la inervación del corazón y de las glándulas exocrinas y endocrinas, es responsable de la regulación del medio interno. Su función es, en gran medida, independiente del control voluntario directo. Este hecho lo distingue del sistema nervioso somático, responsable de la comunicación aferente y eferente con el medio ambiente, y que de forma general se encuentra bajo control consciente.

La función más importante del sistema nervioso autónomo es el mantenimiento de la homeostasis.

El nivel más periférico de la jerarquía autonómica está dado por lo que tradicionalmente se considera el sistema nervioso autónomo. Éste consiste en dos poblaciones de neuronas en serie. Las neuronas terminales, homologas a las motoneuronas del sistema somático, se hallan fuera del SNC, en los ganglios autonómicos. Debido a que los axones de las neuronas terminales autonómicas abandonan los ganglios para llegar a los órganos efectores, se les llama neuronas posganglionares.

Las neuronas que proyectan a los ganglios autonómicos y hacen sinapsis con las neuronas postganglionares son llamadas neuronas preganglionares. Su cuerpo celular se encuentra dentro del SNC, en la médula espinal o en el tronco encefálico.

El sistema nervioso autónomo comprende dos partes (Figura 7.1):

- Sistema nervioso simpático.
- Sistema parasimpático.

Los sistemas simpático y parasimpático se originan en distintos niveles del neuroeje:

- a) El simpático emerge de la médula espinal torácica y de los dos o tres primeros segmentos lumbares: de aquí que se le llame toracolumbar.
- El parasimpático se origina en el tronco del encéfalo y en la médula sacra, por lo que se le denomina sistema craneosacro.

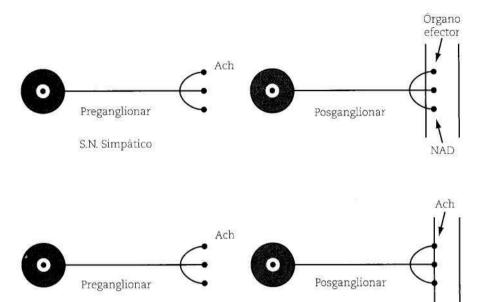


Figura 7.1. Neuronas del Sistema Nervioso (SN) Simpático y Parasimpático. En el SN simpático periférico, las primeras neuronas son las preganglionares y hacen sinapsis con neuronas posganglionares que tienen a la acetilcolina (Ach) como neurotransmisor. En las posganglionares que hacen sinapsis con el órgano efector, los neurotransmisores pueden liberar adrenalina o noradrenalina (NAD). En el caso del SN parasimpático, las neuronas preganglionares emplean Ach como neurotransmisor y las posganglionares Ach sobre el órgano efector a diferencia de la AD y NAD del simpático.

Los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares simpáticas se encuentran en la columna intermediolateral de la médula espinal. Sus axones son delgados y mielínicos y abandonan la médula espinal y terminan en los ganglios para- o prevertebrales.

Los ganglios paravertebrales están conectados entre sí por fibras nerviosas y forman la cadena simpática, que se extiende desde la base del cráneo hasta el sacro. Desde estos troncos simpáticos los axones amielínicos posganglionares toman dos caminos:

- a) Entran por los ramos grises a los nervios espinales y se distribuyen por los dermatomas respectivos.
- b) Forman nervios especiales que inervan órganos de la re gión cefálica, torácica, abdominal y pelviana.

S.N. Parasimpático

Los ganglios prevertebrales (celíaco, mesentérico superior, mesentérico inferior) dan origen a fibras posganglionares, que a través de plexos o nervios inervan órganos de la región abdominal y pelviana.

La mayoría de los ganglios simpáticos están ubicados a distancia del órgano inervado y, por lo tanto, los axones posganglionares (es decir, los axones de las neuronas ganglionares) son largos. Una excepción son las neuronas adrenérgicas cortas ubicadas en la pared de algunos órganos genitourinarios, las cuales presentan una disposición semejante a las parasimpáticas.

Los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares parasimpáticas están ubicados en el tronco del encéfalo y médula sacra. Aunque algunos de sus axones son mielínicos, la mayoría son amielínicos. A diferencia del sistema simpático, la longitud de los axones preganglionares es mayor y la de sus fibras posganglionares considerablemente menor. Esto se debe a que los ganglios parasimpáticos están ubicados en la cercanía o inmediata proximidad de los órganos inervados.

En cuanto al sector del parasimpático sacro, comprende fibras dirigidas a los órganos de la pelvis, las que constituyen el nervio sacro.

7.2 Funciones de los sistemas simpático y parasimpático

Muchos órganos reciben inervación doble, simpática y parasimpática, y en estos casos la influencia es en general antagónica, por ejemplo, la estimulación de los nervios simpáticos produce aumento del inotropismo y frecuencia cardiaca, disminuye la motilidad del tubo digestivo; también relaja la vesícula biliar y los bronquios, y contrae los esfínteres del tracto gastrointestinal. La estimulación parasimpática de los mismos órganos produce disminución del inotropismo y de la frecuencia cardiaca, aumenta la motilidad y secreción gastrointestinal, contrae la vesícula biliar y los bronquios, y relaja los esfínteres gastrointestinales.

En la tabla de la siguiente página, se incluyen la mayoría de los efectos que tienen en diferentes órganos o tejidos, tanto el sistema nervioso simpático como el parasimpático, y como se puede observar en general, con características antagónicas.

Sistema Nervioso Simpático	Sistema Nervioso Parasimpátko
Midriasis	Miosis
Aumento de la frecuencia cardiaca	Disminución de la frecuencia cardiaca
Relajación de músculos bronquiales	Contracción de músculos bronquiales
Disminución de la motilidad gástrica	Aumento de la motilidad gástrica
Contracción de esfínter gástrico	Relajación de esfínter gástrico
Inhibición de la secreción gástrica	Estimulación de la secreción gástrica
Disminución de la motilidad intestinal	Aumento de la motilidad intestinal
Contracción de esfínter intestinal	Relajación de esfínter intestinal
Inhibición de la secreción intestinal	Estimulación de la secreción intestinal
Relajación de la vesícula biliar y sus conductos	Contracción de la vesícula biliar y sus conductos
Contracción de esfínter de la vejiga urinaria	Relajación de esfínter de la vejiga urinaria
Eyaculación seminal	Erección peneana
Contracción de músculos piloerectores	No se presenta
Sudoración ligera y localizada	Sudoración generalizada
No se presenta	Aumento en la secreción de adrenalina y noradrenalina
Glucogenólisis hepática	No se presenta
Disminución de la secreción de insulina y glucagón	Aumento de la secreción de insulina y glucagón
Secreción salival espesa y viscosa	Secreción salival acuosa y profusa
No se presenta	Aumento de la secreción de melatonina

Debe notarse que en condiciones fisiológicas es siempre la suma de los efectos de ambos sistemas, simpático y parasimpático, lo que regula la actividad de los diversos órganos, aparatos y sistemas. Existe así una verdadera sinergia funcional. Por ejemplo, ante un aumento de la presión arterial se desencadena, a partir de los barorreceptores, un reflejo bradicardizante e inotrópico negativo. La rama eferente de este reflejo autonómico es la simultánea disminución de la actividad simpática y aumento de la parasimpática.

Los sistemas simpático y parasimpático tienen funciones diferenciadas en la homeostasis. Estas pueden ejemplificarse en la reacción ante el estrés.

Los factores estresantes son aquellos estímulos ambientales cuya percepción por el sistema nervioso no coincide con la representación neural de experiencias previas, y ante los cuales uno cambia de estrategia, por ejemplo, una conducta determinada y no tiene éxito. Los estímulos estresantes incluyen también las modificaciones del medio interno como la lesión tisular, hipoglucemia, hemorragia, infección, etcétera.

La respuesta fisiológica en el estrés comprende una serie de ajustes de corto y largo plazo del sistema cardiovascular, metabolismo, sistema inmune, endocrino y somatosensorial, que permiten que el organismo se adapte a estímulos no placenteros. Durante el estrés, los procesos fisiológicos que no suponen un beneficio a corto plazo se inhiben, como la inflamación, la digestión, la reproducción y el crecimiento. Cuando la intensidad o la duración al estímulo excede

ciertos límites, se producen cambios patológicos como hipertensión, úlceras gástricas o alteraciones neurológicas.

La respuesta inmediata al estrés está mediada por el sistema nervioso autónomo, con una descarga simpática y simultánea inhibición parasimpática. En general, aumenta el estado de alerta y se incrementa la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Aumentan la fuerza de contracción cardiaca y el flujo sanguíneo en músculos esqueléticos, con contracción de la vasculatura esplénica y renal, y aumentos del número de eritrocitos circulantes y de la capacidad respiratoria (dilatación bronquial). Estos cambios aseguran la perfusión sanguínea de órganos vitales como el corazón y el cerebro, el pulmón y los músculos esqueléticos. Se observan un aumento de la glucemia y dilatación de los bronquios y de las pupilas, produciéndose piloerección y vasoconstricción cutánea. Se produce también una serie de cambios en la respuesta de diversas glándulas endocrinas y en la reacción inmune, como resultado de la modificación en el tráfico neuronal en la inervación autonómica local.

Si el estímulo persiste, se ponen en marcha sistemas de respuesta neuroendocrina de mayor persistencia, como la activación del eje hipófiso-suprarrenal, con el consiguiente aumento de la secreción de corticoides suprarrenales. Los glucocorticoides refuerzan las acciones del sistema nervioso simpático a nivel del sistema circulatorio y contribuyen a mantener los niveles de glucosa en sangre ante una situación de emergencia. La respuesta suprarrenal al estrés es fundamental ya que los animales adrenalectomizados mueren al aplicarse un estímulo estresante de mediana intensidad, presentando hipotensión e hipoglucemia irreversibles.

La base anatómica y fisiológica de estas respuestas simpáticas y endocrinas ante el estrés es un programa complejo central que depende de jerarquías superiores autonómicas (hipotálamo y sistema límbico) y de programas segmentarios autonómicos contenidos a niveles inferiores (tronco del encéfalo y médula espinal).

Las modalidades de reacción ante el estrés tienen claros matices individuales originadas por experiencias fijadas en una fase muy inicial de aprendizaje, durante la infancia. Esto explica por qué una misma situación estresante, que no es nociva para muchos individuos, conduce a algunos al infarto de miocardio, a otros a la úlcera gastroduodenal o a la colitis ulcerosa, y a otros al hipertiroidismo. Es decir, las respuestas del sistema simpático tienen matices definidos en función de la experiencia individual.

Las respuestas parasimpáticas presentan características mucho más locales que las simpáticas, y no existe ninguna situación fisiológica en la que se observe una reacción parasimpática generalizada. Una de las causas de este aspecto más localizado de la reactividad parasimpática es la relación entre fibras pre- y pos- ganglionares en los ganglios parasimpáticos (aproximadamente 1:1), en contraste con la relación 1:10-1:20 que se observa en los ganglios simpáticos. En general, las respuestas parasimpáticas son de tipo anabólico, mientras que las simpáticas tienen un carácter catabólico.

El vínculo entre la actividad de los sistemas nervioso, endocrino e inmune ha sido objeto de numerosas investigaciones en años recientes, y su estudio ha dado origen a una nueva disciplina, la Neuroinmunoendocrinología. La forma en que el sistema nervioso se comunica con el inmune es doble:

- a) A través del eje hipotalámico-hipoñsario y de la secreción de hormonas hipoñsarias, cortico-suprarrenales, tiroideas y gonadales, con actividad modulatoria de la respuesta in mune
- A través del sistema nervioso autónomo, tanto en su divi sión simpática como parasimpática, que inerva los gan glios linfáticos, timo, bazo y médula adrenal.

Estas vías permiten el vínculo entre el sistema límbico, motivacional, y la respuesta inmune. Ya Galeno había identificado esta asociación, al afirmar que el cáncer mamario aparecía en mujeres melancólicas. Un enfermo deprimido es proclive a desarrollar respuestas inmunes inadecuadas; por el contrario, el equilibrio emocional contribuye a que las defensas ante un estímulo nocivo sean adecuadas.

Son verificables cambios de importancia en la actividad neuronal como consecuencia de la reacción inmune. Diversos grupos de neuronas hipotalámicas reaccionan ante las distintas señales humorales producidas por las células inmunocompetentes (interleucinas, factor de necrosis tumoral). Los linfocitos son también sitio de producción de diversos neuropéptidos, como los derivados de la propiomelanocortina. Es posible que a través de quimiorreceptores viscerales presentes en el tejido inmune se provea información aferente sensorial durante el curso de la reacción inmune.

7.3 Organización del hipotálamo

En los vertebrados, el hipotálamo es la región cerebral de mayor importancia en la regulación del medio interno, es decir, la homeostasis. El hipotálamo es una parte filogenéticamente antigua del SNC, y su estructura se ha mantenido relativamente constante en los vertebrados terrestres a lo largo de la evolución, a diferencia de lo acontecido con otras regiones cerebrales, como la neocorteza o el sistema límbico.

El hipotálamo es el centro principal de gobierno de las funciones homeostáticas. Un animal descerebrado, con el corte del tronco encefálico entre los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores, mantiene intacta la regulación de su medio interno, pues el corte respeta al hipotálamo. En cambio, un animal con el hipotálamo lesionado requiere cuidados extremos para sobrevivir, ya que sus funciones hemostáticas están suprimidas.

El hipotálamo está organizado para cumplir funciones autonómicas, endocrinas y somáticas. Puede apreciarse que esta región está conectada tanto con los diversos componentes de la jerarquía motora autonómica como con los sistemas somatosensorial, motor y endocrino.

En el hombre, el hipotálamo pesa entre 5 y 8 gramos. Sus límites anatómicos son más bien difusos; se le debe considerar como parte de un componente continuo neuronal que se extiende desde el mesencéfalo hasta las regiones básales del telencéfalo (corteza límbica). En conjunto, esta porción del encéfalo está vinculada con el antiguo sistema olfatorio.

Como parte ventral del diencéfalo, el hipotálamo limita con la mitad ventral del III ventrículo, por debajo del tálamo. Caudalmente limita con el mesencéfalo, y rostralmente, con la lámina terminalis, comisura anterior y quiasma óptico. Lateralmente al hipotálamo se

encuentra el tracto óptico, la cápsula interna y estructuras subtalámicas.

El hipotálamo comprende tres zonas, en sentido mediolateral:

- Zona periventricular.
- · Zona medial.
- Zona lateral.

La zona periventricular es la capa delgada de tejido nervioso adyacente al tercer ventrículo.

En la zona medial se distinguen yarios núcleos; a la parte de la zona medial que está vinculada con la región adenohipofisiaria se le denomina área hipofisotrópica. En los núcleos supraóptico y paraventricular se hallan los somas del haz hipotalámico-neurohipofisiario, sitio de origen de la vasopresina y la oxitocina, liberadas en la hipófisis posterior.

La zona lateral no contiene núcleos distinguibles, sino que consiste en neuronas de axón corto que rodean al haz central del prosencéfalo. Este haz se continúa rostralmente con las estructuras vasolaterales del sistema límbico y caudalmente con las estructuras rostrales del tronco encefálico. Las conexiones eferentes y aferentes del hipotálamo indican que es un importante centro de integración para las funciones autonómicas, somáticas y neuroendocrinas.

En general, el hipotálamo lateral está recíprocamente conectado con la porción superior del tronco encefálico y estructuras límbicas superiores. También recibe impulsos somáticos, e intero- y exteroceptivos a través del tálamo y sistema límbico.

El hipotálamo medial tiene abundantes conexiones recíprocas con el hipotálamo lateral, pero recibe escasas proyecciones de otras áreas cerebrales. Su función es principalmente neuroendocrina; contiene receptores para señales del medio interno (glucosa, temperatura, osmolaridad, diversas hormonas) y sus eferencias son neuroendocrinas (péptidos hipofisiotróncos y neurohipofisarios).

7.4 Funciones hipotalámicas

El hipotálamo es el nivel de la jerarquía autonómica que provee el programa complejo de las diversas reacciones homeostáticas. Entre las funciones hipotalámicas se encuentran:

- Función neuroendocrina.
- Regulación del sistema nervioso autónomo.
- Regulación de la conducta.
- Control de los ritmos biológicos.

La *función neuroendocrina* está ejercida por los sistemas supraóptico-paraventricular-neurohipofisario y área hipoñsiotrófica-eminencia media; lo cual incluye la regulación tanto del balance hídrico como de la presión arterial a través de la hormona antidiurética, durante el parto y la eyección de leche por medio de la oxitocina. Por otro lado, regulando la secreción de hormonas adenohipofisiarias por medio de factores u hormonas hipotalámicas.

En cuanto a la regulación *autonómica*, la estimulación eléctrica de casi todas las regiones hipotalámicas produce respuestas complejas (cardiovasculares, respiratorias, digestivas, piloerección, etcétera). Estos resultados indican que en el hipotálamo están contenidos los

"programas motores complejos" de las respuestas autonómicas que se ejecutan a través de los centros simpáticos y parasimpáticos del tronco encefálico y médula espinal, que ya se describieron anteriormente.

La **regulación de ja conducta** por el hipotálamo se pone de manifiesto por la variedad de respuestas desencadenadas ante la estimulación eléctrica de áreas hipotalámicas. Las principales conductas coordinadas por el hipotálamo son: de defensa, nutritiva o aperitiva, termorreguladora y sexual.

Típicamente, estas conductas involucran la manifestación coordinada de distintos mecanismos neurovegetativos, neuroendocrinos, somáticos y motivacionales.

La estimulación eléctrica del hipotálamo medial produce una conducta de defensa. Esta conducta comprende en el gato, la típica reacción somatomotora de lomo arqueado, extensión de las patas y despliegue de las garras, así como las reacciones autonómicas de taquipnea, midriasis y piloerección en lomo y cola.

La presión sanguínea y la perfusión muscular aumentan, mientras que la motilidad y flujo sanguíneo intestinal se reducen. Existen también cambios neuroendocrinos: secreción de catecolaminas suprarrenales, de hormona corticotrofina y de corticoides.

El sistema hipotalámico de neuronas que contiene la hormona liberadora de corticotrofina que estimula la secreción de corticotrofina, actúa como núcleo de comando de la reacción de defensa. La estimulación eléctrica del núcleo paraventricular, o la administración intraventricular de la hormona liberadora de corticotrofina, producen cambios cardiovasculares, endocrinos, metabólicos y conductuales semejantes a los observados durante el estrés.

El vínculo jerárquico entre el hipotálamo y el sistema límbico que no controla como último nivel de la jerarquía motora autonómica se ejemplifica cuando se examina la conducta de defensa. Un gato al cual se le realiza una deaferentación hipotalámica, con desconexión del sistema límbico, responde ante la aparición en su campo visual de cualquier objeto extraño, animado o inanimado, con una reacción de defensa completa "falsa rabia".

Estos experimentos indican que en el hipotálamo está contenido el "programa" de la reacción de defensa, que adquiere significado emocional y propósito por el control del sistema límbico.

La conducta aperitiva, regulada por el hipotálamo, comprende:

- La conducta de alimentos.
- La conducta de ingesta de agua y electrolitos.

La conducta de ingesta de alimentos es de tipo predominante parasimpático (anabólico). El animal de experimentación, ante la estimulación eléctrica del hipotálamo lateral, muestra la conducta típica de búsqueda de alimentos. La reacción incluye, además de la actividad motora somática, salivación, aumento de la motilidad y flujo sanguíneo intestinal, y disminución del flujo sanguíneo muscular. Por el contrario, la estimulación del hipotálamo ventromedial produce saciedad y una conducta de tipo catabólica. Como para todas las demás conductas, las conexiones límbicas le otorgan a la conducta apetitiva, propósito y significado.

La estimulación del área hipotalámica lateral produce apetito, aumento de la actividad parasimpática y, desde el punto de vista metabólico, síntesis de glucógeno, inhibición de la gluconeogénesis, hipoglucemia, liberación de insulina y lipogénesis. La estimulación del núcleo hipotalámico-ventromedial produce saciedad, aumento de la actividad simpática, y desde el punto de vista metabólico, glucogenólisis, gluconeogénesis, hiperglucemia, secreción de glucagón y lipólisis. Las lesiones de cada una de estas áreas tienen efectos opuestos a lo antes descrito. La lesión del área hipotalámica lateral produce anorexia y la lesión del núcleo ventromedial produce hiperfagia, lo que ha conducido al divulgado concepto de que el área lateral hipotalámica es el "centro del apetito", mientras que en el núcleo ventromedial se ubica el "centro de la saciedad".

En el caso de la conducta de ingesta de alimentos, la participación mesencefálica (núcleos del tracto solitario y parabronquial) es tan trascendente como la hipotalámica. Se distinguen dos tipos de señales aferentes de las regiones hipotalámicas y mesencefálicas participantes en la regulación de la conducta aperitiva:

- Señales de corto término, vinculadas al tamaño y calidad de cada comida.
- Señales de largo tiempo, probablemente originadas en el tamaño de los depósitos lipidíeos corporales, y que se reve lan por la relativa constancia del peso corporal individual a través de períodos prolongados.

Una de las señales estimulatorias de importancia en la regulación de la conducta aperitiva es la glucemia. Los glucorreceptores periféricos se ubican en la lengua, vena porta, duodeno y páncreas, y generan modiñeaciones en la actividad de los aferentes viscerales respectivos.

En relación con las señales que causan saciedad, tienen su origen en aferentes vagales desde la pared del tubo digestivo, en hormonas digestivas como la colecistocinina, y en diversos productos metabólicos originados en el hígado y depósitos lipidíeos. No existe aún un esquema fisiológico simple que permita explicar el control a largo plazo del peso corporal.

Cabe señalar que la disponibilidad de nutrientes afecta de forma directa la síntesis de varios neurotransmisores cerebrales, además de ejercer su efecto sobre los quimiorreceptores específicos arriba descritos. Por ejemplo, los niveles plasmáticos y cerebrales de los aminoácidos triptófano (precursor de la serotonina), colina (precursor de la acetilcolina) y tirosina (precursor de las catecolaminas) aumentan unas 3 a 6 veces después de las comidas, y en consecuencia, se incrementan la síntesis y metabolismo de los transmisores respectivos. La administración en las comidas de histidina y de treonina aumentan marcadamente la concentración cerebral de los neurotransmisores histamina y glicina, respectivamente. Estos fenómenos subrayan la importancia de una alimentación adecuada para el mantenimiento de una función cerebral normal.

La corteza límbica participa en la regulación de la conducta apetitiva. Diversas áreas de asociación límbica descargan sincrónicamente con las áreas hipotalámicas lateral y ventromedial durante la conducta apetitiva.

Otro ejemplo de conducta apetitiva, la conducta de ingesta de agua y electrolitos, es regulada por el hipotálamo a través del sistema supraóptico-paraventricular-neurohipofisario; donde fenómenos de osmolaridad pueden desencadenar la sensación de sed al mismo tiempo que se retiene líquidos a nivel renal por efecto de la hormona antidiurética.

El control hipotalámico de la conducta termorregulatoria es mucho más preciso y constante entre individuos que el de la conducta apetitiva.

La producción de calor (termogénesis) está bajo control neural. La termogénesis asociada a escalofríos es inducida por el hipotálamo a través del sistema motor somático, sobre cuyos núcleos en el tallo encefálico proyecta el hipotálamo caudal. La termogénesis no asociada a escalofrío se controla por el sistema simpático a través de receptores a la adrenalina e implica producción de calor por una forma particular de tejido adiposo, el tejido adiposo pardo. Los cambios vasomotores comprenden modificaciones en la perfusión de las extremidades y tronco, controladas por el sistema simpático. La secreción sudorípara se halla también bajo control simpático, pero en este caso por terminales colinérgicos en las áreas de inervación específica. Los cambios conductuales (búsqueda de abrigo, etcétera) contribuyen también como efectores del sistema de control.

Existen tanto termorreceptores periféricos como centrales en el hipotálamo y médula espinal, compuestos tanto por neuronas sensibles al calor como por neuronas sensibles al frío. El procesado central de la información central y periférica sobre la temperatura se hace en el hipotálamo posterior. En esta región se han identificado neuronas cuya actividad es afectada por la estimulación térmica del área preóptica o de la médula espinal. La estimulación del hipotálamo anterior produce vasodilatación y termogénesis sin escalofrío, con caída de la temperatura. La estimulación del hipotálamo posterior induce el efecto inverso.

En relación con la conducta sexual, ésta es afectada de manera importante por el hipotálamo. Como en el caso de la conducta de defensa para la hormona liberadora de corticotrofina, el grupo de neuronas que liberan hormona liberadora de gonadotrofinas, regula la descarga hipofisaria de gonadotrofinas, y así los eventos neuroendocrinos centrales del ciclo sexual, que presentan también componentes de proyección hacia la corteza límbica. Es decir, el mismo grupo de neuronas está regulando los diversas componentes endocrinos (descarga hormonal hipofisaria y gonadal), autonómicos (erección, orgasmo) y motivacionales (libido) de la conducta sexual.

Control de ritmos biológicos. Los procesos bioquímicos, fisiológicos y conductuales, fluctuantes rítmicamente con una periodicidad diurna o anual, están bajo el control de "relojes biológicos" presentes en el SNC de manera clave en el hipotálamo. En el caso de los ritmos diurnos, las oscilaciones endógenas de estos relojes biológicos son cercanas a 24 h (23-25 h, circadianos).

Se denomina *ritmo* circadiano a un ritmo de 24 h en una función orgánica que persiste en oscuridad o luz continua, aunque con un período ligeramente distinto.

En el hombre, este período rítmico endógeno es de unas 25 h. La mayoría de las funciones orgánicas presentan esta periodicidad, y el "oscilador" primario responsable de ese ritmo ha sido objeto de numerosas investigaciones. Para una gran cantidad de ritmos circadianos, por ejemplo el sueño, la secreción de corticotrofina, melatonina u hormona de crecimiento, la temperatura de la piel y la excreción de calcio urinario, ese oscilador se encuentra en los núcleos supraquiasmáticos hipotalámicos.

Los núcleos supraquiasmáticos reciben una proyección directa de células ganglionares de la retina. Estas células ganglionares son "dosímetros" de luz, y su proyección monosináptica retino-hipotalá-

mica sincroniza el ritmo neuronal del núcleo supraquiasmático a un período de 24 h. Al núcleo supraquiasmático proyectan también neuronas de la parte ventral del cuerpo geniculado lateral.

Las neuronas del núcleo supraquiasmático muestran, aún in uitro, una oscilación de período cercano a las 25 h. La lesión de este núcleo en primates desincroniza gran cantidad de ritmos circadianos y la implantación de fragmentos intactos de núcleo supraquiasmático restablece la función alterada. Debe notarse, sin embargo, que no todos los ritmos circadianos desaparecen en el mono después de la lesión nuclear hipotalámica. Por ejemplo, el sueño de movimientos oculares rápidos o la excreción de K urinario responden a un segundo oscilador (u osciladores) cuya ubicación aún no está aclarada.

Diversas actividades fisiológicas tienen también una periodicidad anual. Este fenómeno está ejemplificado en la mayoría de las especies animales, que presentan estacionalidad en la reproducción en la vida silvestre. La glándula pineal es indispensable para una correcta respuesta reproductiva estacional, y es un mediador importante de la respuesta fisiológica ante los ritmos circadianos. La glándula pineal es la principal interfase entre el medio ambiente luminoso y el sistema nervioso y endocrino. Su función primaria es la secreción de la hormona melatonina, la cual afecta a la actividad de sistemas interneuronales gabaérgicos del hipotálamo y del núcleo supraquiasmático, y así a la actividad oscilatoria del "reloj".

La variación luz-oscuridad en la síntesis de melatonina es el hecho esencial que explica la participación de la glándula en la fisiología de los ritmos biológicos. La melatonina se secreta hacia la circulación, con máximos durante el período de oscuridad. Como la longitud de la fase de oscuridad es detectada a través de la secreción de melatonina (la hormona de la oscuridad), es posible administrar la fase invernal, o la fase de corta duración del verano. Este efecto se observa incluso en ciegos que, por carecer de señales visuales, presentan alteraciones en sus ritmos biológicos.

SISTEMA LÍMBICO

8

La estructura morfofuncional del sistema límbico, así -como su correlación con las emociones, es revisada en este capítulo.

8.1 Organización del sistema límbico

En una visión simplificada, la función cerebral puede considerarse como el producto de la neocorteza o neocórtex y del sistema límbico, que se complementan para generar la conducta humana con propósito y objetivo. En este proceso, el neocórtex regula principalmente la precisa comunicación espaciotemporal con el medio ambiente y ejecuta las funciones cognitivas intelectuales y estereognósicas. El sistema límbico tiene un vínculo primordial con la emocionalidad y la motivación para la acción, así como con el proceso de aprendizaje y la memoria.

El sistema límbico otorga a la información derivada del mundo interior y exterior su particular significado emocional. De aquí su papel de último nivel en la jerarquía motora autonómica. Filogenéticamente, el sistema límbico corresponde a las partes más antiguas del encéfalo y a las estructuras subcorticales que derivan de él.

Se distinguen en el sistema límbico:

- Una porción cortical.
- Una porción subcortical.

La porción cortical está constituida por la circunvolución límbica, parte de la corteza cerebral en forma de anillo en la cara interna de cada hemisferio, y que separa al neocórtex del hipotálamo y del tronco encefálico. La circunvolución límbica incluye al giro parahipocámpico, cingulado y subcalloso; se le llamó "rinencéfalo" porque se la consideraba, en un principio, vinculada exclusivamente con la función olfatoria.

La porción subcortical está constituida por diversos núcleos neuronales. Ellos son: amígdala, hipocampo, núcleo accumbens, núcleos septales, la corteza orbitofrontal, el bulbo olfatorio y áreas del tálamo anterior e hipotálamo (área preóptica, cuerpos mamilares).

Las conexiones aferentes y eferentes del sistema límbico son extremadamente complejas. El hecho más destacado lo constituye

una conexión masiva recíproca con el hipotálamo. El hipotálamo se comunica con el hipocampo y el septum a través del fórnix, con la amígdala a través de la estría terminalis y vías amigdalófugas ventrales, y con las porciones del cerebro olfatorio a través del haz central del prosencéfalo. Mediante el hipotálamo, el sistema límbico se conecta con estructuras mesencefálicas (área límbica mesencefálica).

Es útil considerar al sistema límbico como un continuo de neuronas, predominantemente de axón corto, que va desde la circunvolución límbica (polo límbico) hasta el tronco encefálico (polo mesencefálico).

Estas conexiones incluyen porciones del hipotálamo entre ambos polos. Las conexiones entre los diversos componentes son recíprocas. Otro hecho destacado de la organización neuronal del sistema límbico es la existencia de múltiples circuitos de excitación.

8.2 Funciones del sistema límbico

El sistema límbico controla la conducta emocional y, por lo tanto, la motivación. Participa de manera definitiva en la adaptación emocional y social a un medio ambiente en constante cambio; la pérdida de esta adaptabilidad, con las consecuentes alteraciones conductuales, caracteriza a las alteraciones límbicas. Sin las conexiones límbicas y con un hipotálamo intacto, gatos o monas desencadenan conductas complejas carentes de objetivo v contenido. Por ejemplo, "falsa rabia", hiperfagia o hipersexualidad.

El sistema límbico actúa a través de los programas contenidos en el hipotálamo, como se evidencia mediante experimentos electrofisiológicos. La estimulación eléctrica de la amígdala en el animal de experimentación desencadena efectos semejantes a los observados tras la estimulación hipotalámica. Tales efectos incluyen respuestas elementalmente homeostáticas y conductas complejas autonómicas, endocrinas y somáticas.

La ablación bilateral de la amígdala en monos elimina la posibilidad de función social del animal. Estos no pueden reconocer el significado social de las señales exteroceptivas que regulan la conducta grupal, y aparecen como ansiosos e inseguros. Este cuadro se debe a la interrupción del flujo de información entre la corteza de asociación parieto-temporo-occipital y el hipotálamo, el cual ocurre a través del sistema límbico (en este caso, de la amígdala); el resultado de esta alteración es la supresión de una correcta evaluación de la información sensorial en el contexto del estado afectivo.

El vínculo estrecho entre la corteza de asociación parieto-temporo-occipital, el hipotálamo y el sistema límbico se evidencia en distintos experimentos:

- Pueden activarse neuronas de la amígdala por estimula ción de áreas neocorticales sensoriales.
- La epilepsia del lóbulo temporal en el hombre se acompa ña de distintos signos emocionales autonómicos y sensoriomotores.

También las observaciones clínicas en seres humanos indican que la conexión "corteza de asociación parieto-temporo-occipital amígdala" contiene sustratos neuronales importantes de las conductas motivadas y emociones. Es decir, mediante este sistema la información sensorial es comparada con los contenidos de la memoria y así se hace significa-

la comida, llegando a accionar miles de veces por hora el estimulador. Sobre el haz central del prasencéfalo existen también regiones donde la estimulación provoca conductas aversivas.

La presencia de estos sistemas antagónicos, facilitantes o aversivos, indica que tanto la emoción placentera como la desagradable son producidas por activación de áreas del sistema límbico. Las áreas "placenteras" de autoestimulación están en relación con el sistema catecolaminérgico, como lo indica su desaparición tras la destrucción del haz central del prosencéfalo o por la inyección de neurotóxicos adrenérgicos. Este efecto parece vincularse tanto con el sistema dopaminérgico como con el noradrenérgico. La especie humana es muy vulnerable a las enfermedades psiquiátricas. De la población, 1% sufre de esquizofrenia, 4% de depresión uni o bipolar severa, y entre 15 y 30% alguna forma de enfermedad emocional reactiva en episodios aislados. Existen elementos epidemiológicos para sospechar una predisposición genética en la aparición de estas enfermedades.

Si bien la causa de la patología es desconocida, su vínculo con el sistema límbico y con las neuronas monoaminérgicas mesencefálicas está indicado por la eficacia terapéutica de ciertas drogas que interfieren con sus mecanismos neuronales. No se sabe si la modificación de estos sistemas difusos monoaminérgicos es causa o efecto de la alteración psiquiátrica, que se origina en otras zonas del sistema límbico. La introducción de metodología como la electroencefalografía computarizada ha permitido sistematizar alteraciones del ritmo cerebral en distintas zonas cerebrales, cuya corrección sería de los cuadros psiquiátricos. La psicoterapia es también eficaz en casos sin patología revelable por otros métodos diagnósticos. La depresión unipolar se caracteriza por la asociación de depresión con signos de lesión hipotalámica. Entre éstos pueden mencionarse la pérdida del apetito, alteraciones del sueño, pérdida del sueño, pérdida del interés sexual, constipación y alteraciones circadianas (la depresión es más grave por las mañanas). La depresión bipolar se acompaña de períodos de euforia y de depresión, con los cambios autonómicos concomitantes. El aumento de la actividad noradrenérgica y serotoninérgica por drogas que inhiben su recaptación neuronal (antidepresivos tricíclicos), o su metabolismo intraneuronal (inhibidores de la enzima monoamonaoxidasa: MAO) mejora muchos de los casos.

Como la administración de reserpina, que disminuye la concentración intracerebral de catecolaminas y serotonina, puede agravar la depresión, se ha elaborado una "teoría monoaminérgica" de la depresión. Debe señalarse, sin embargo, que no es posible afirmar en el momento actual que las alteraciones monoaminérgicas citadas sean causa o consecuencia del proceso. En efecto, en muchos casos en los que se detecta un electroencefalograma disrítmico, la corrección de esta disritmia mejora el cuadro depresivo.

Recientemente se ha introducido la fototerapia como recurso terapéutico en el tratamiento de la depresión. La fototerapia implica la exposición de los pacientes a luces de alta intensidad en condiciones estrictamente especificadas. Es crítico que la intensidad de la luz sea la de un medio día soleado (unos 3.000 lux). Esta intensidad es 5-10 veces mayor que la iluminación normal de una habitación. La fototerapia actúa resincronizando los ritmos biológicos perdidos en el enfermo psiquiátrico.

La esquizofrenia es un cuadro caracterizado por delirio, alucinaciones auditivas, alteración de las facultades mentales (pérdida de la asociación y coherencia en la ideación, pobreza de lenguaje) y disminución de las respuestas emocionales.

La causa y ñsiopatología son desconocidas, pero se piensa que la alteración radica en áreas de mutuo ajuste complejo de la percepción, memoria y mundo interior; en la comunicación entre el neocórtex y el sistema límbico. El sistema dopaminérgico mesolímbico parece representar algún papel, va que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos del tipo D₂ tienen actividad anti-psicótica. Agonistas dopaminérgicos o drogas que liberan dopamina de los terminales sinápticos (como la anfetamina) agravan el cuadro esquizofrénico. De forma semejante a lo señalado en el caso de la depresión, no se sabe si la alteración dopaminérgica es causa o efecto de la esquizofrenia. El núcleo accumbens, estructura subcortical límbica sobre la cual proyecta el sistema dopaminérgico mesolímbico, desempeña una función en la memoria declarativa. A través del núcleo accumbens, los terminales dopaminérgicos mesolímbicos desempeñarían un papel permisivo para el flujo de información en esta parte del sistema límbico, función semejante a la que ejerce la proyección dopaminérgica nigroestriatal en los ganglios básales.

Los llamados "signos negativos" de la esquizofrenia (demencia, atrofia de los hemisferios cerebrales) no son sensibles al tratamiento con bloqueantes D_2 .

APRENDIZAJE Y MEMORIA

Las funciones superiores del sistema nervioso en las que se incluye el aprendizaje, la memoria, el lenguaje; así como la dominancia cerebral, son conceptos a los que se referirá este capítulo.

9.1 Aprendizaje y memoria

La conducta humana es el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales. En los seres humanos existen comportamientos innatos, independientes de la modificación cultural, y una serie de procesos aprendidos, que se fijan como circuitos neuronales muy tempranamente en la vida.

Un instrumento poderoso para el estudio de estos factores ha sido el examen de la concordancia de conductas y reacciones variadas entre gemelos univitelinos criados en ambientes distintos, sin vínculos entre sí. La concordancia de conductas en ambos gemelos, a pesar de las diferencias educacionales y culturales, es considerada prueba del origen genético, y no adquirido del rasgo.

No existen dudas de que el componente genético juega un papel de importancia en la génesis de las conductas normales y de la enfermedad mental. Se han identificado diversas anomalías cromosómicas en pacientes portadores de enfermedades emocionales, por ejemplo la depresión. Asimismo, un gran repertorio de conductas humanas (angustia, alegría, miedo) son universales e independientes de la educación y del medio cultural. Como ya hemos visto, estas conductas emocionales (motivacionales) están vinculadas con el sistema límbico.

El determinante adquirido más importante para modificar la conducta humana es el aprendizaje, y la consecuencia de su persistencia o memoria. Estos procesos son mas persistentes cuanto más temprano es el momento en la vida en que se adquieren. Es aquí donde toma particular importancia la relación del recién nacido con su ambiente familiar. De la misma forma que un gato recién nacido privado de la visión de un ojo desarrolla anomalías en la corteza visual correspondiente, también un niño con una mala o insuficiente relación afectiva en las primeras etapas de su desarrollo, presentará alteraciones en su reactividad emocional en el resto de su vida.

107

El proceso de aprendizaje es detectable aun en las formas de vida más elementales. Así, los seres unicelulares muestran evidencia de tal aprendizaje y su fijación, o memoria. En general, se distinguen dos tipos de aprendizaje:

- No asociativo.
- Asociativo: condicionamiento clásico y condicionamiento operante.

Ciertas formas de aprendizaje son no asociativas. Ejemplos de ellas son la habituación (disminución de la respuesta ante un estímulo nocivo repetido) y la sensibilización (aumento inespecífico de la respuesta luego de aplicar un estímulo nocivo intenso). A esta última variante se le llama "seudocondicionamiento".

El **condicionamiento clásico** implica la asociación de un estímulo, denominado "condicionado" con otro "no condicionado".

En el conocido experimento del perro de Pavlov, se observa que la presencia de alimento produce invariablemente salivación. A esta respuesta, obligada y vegetativa, se le denominó innata o no condicionada. La asociación de la respuesta innata con un sonido o una luz (estímulo condicionado, que de por sí es incapaz de desencadenar salivación) produce la respuesta salivatoria del animal ante la aplicación del estímulo condicionado. Un aspecto crucial para el establecimiento de los reflejos condicionados es la contingencia entre estímulos: el estímulo condicionado debe preceder al no condicionado, y lo debe hacer por un intervalo de tiempo constante y corto.

La función primordial de los reflejos condicionados es permitir al animal la predicción de asociaciones. Cuando tales asociaciones desaparecen, por ejemplo ante la aplicación del estímulo condicionado solo, el reflejo se extingue. En realidad, lo que ocurre es que el animal predice ahora una nueva relación: "no existe asociación entre estímulos".

El **condicionamiento** *operante* implica la asociación de una conducta con un episodio ambiental reforzador de esa conducta. Puede condicionarse a una rata a presionar una palanca en cierto momento, si se la premia con alimento administrado sólo en ese momento. Éste es un ejemplo de condicionamiento operante apetitivo.

También puede condicionarse a una rata a no realizar una conducta determinada (como transitar por cierto sector de la jaula) si se aplica al piso de la jaula un shock eléctrico de bajo voltaje cada vez que el animal entra en ese sector. Éste es un ejemplo de **condicionamiento** *operante* auersiuo. Como en el caso del condicionamiento clásico, la contingencia y la contigüidad de estímulos son de trascendencia para el establecimiento del condicionamiento operante.

La memoria implica el registro, fijación y consolidación de las conductas aprendidas. Se denomina *engrama* al conjunto de cambios neuronales que se producen durante el proceso de la memoria. Los engramas son resultado del aprendizaje, y comprenden cambios bioquímicos y estructurales en los circuitos neuronales participantes. En general, representan una modificación de la eficacia sináptica de esos circuitos.

La memoria es un cambio, más o menos permanente, en los mismos circuitos neurales que procesan la información sensorial. Por ejemplo, en el sistema visual, la corteza inferotemporal (última área en el proceso de análisis de la forma), es además de corteza sensorial secundaria, sitio de almacenamiento de engramas visuales.

Una forma de demostrar el almacenamiento de engramas en áreas sensoriales de alto orden de la corteza cerebral es mediante la estimulación con microelectrodos de las distintas cortezas sensitivas primarias y secundarias. La estimulación intraoperatoria de la corteza auditiva primaria produce ruidos, es decir, sensaciones sensoriales elementales. Cuando lo que se estimula es la corteza auditiva secundaria, por ejemplo, el área de Wernicke en el hemisferio dominante, se producen sensaciones complejas (melodías, palabras audibles, etcétera).

Debido a que un acontecimiento es analizado en sus variados aspectos en paralelo, y por diversos sistemas neuronales, puede afirmarse que la memoria es:

- a) Localizada, ya que áreas individualizabas procesan as pectos específicos de un estímulo polisensorial.
- b) Generalizada, ya que se activan de forma simultánea nu merosos sistemas en la representación interna del mun do extero- e interoceptivo.

La razón fisiológica de la fijación de los engramas de la memoria, que constituyen una porción ínfima de la masa de información que circula por las áreas de procesado sensorial, es que se produce la activación simultánea del sistema de motivaciones (límbico). En efecto, se recuerda aquello que ha tenido un cierto matiz emocional, consciente o inconsciente.

En general, se distinguen dos tipos de memoria:

- Memoria declaratiua.
- Memoria reflexiva.

La memoria declarativa implica los mecanismos cognitivos por los cuales se recuerda, con posibilidad de expresión verbal o no, un acontecimiento pasado; constituye la memoria, que al perderse, comúnmente se conoce como amnesia.

La memoria reflexiva se refiere al proceso de aprendizaje motor, que, en general, es subcortical y no requiere participación de la cognición; implica los distintos matices, fijados por la experiencia y repetición, de una acción motora.

El condicionamiento clásico es la base de la memoria reflexiva.

La memoria declarativa implica a los mecanismos de fijación de la experiencia reconocidos usualmente como "memoria". Al estudiarse en pacientes amnésicos la correlación del cuadro clínico con la patología subyacente, pudo comprobarse que el daño bilateral de ciertas áreas cerebrales produce imposibilidad para establecer nuevas memorias (memoria anterógrada) así como para recordar (memoria retrógrada), aunque este último tipo de amnesia regresa después de cierto tiempo. Estas áreas cerebrales son:

- a) La zona medial del lóbulo temporal (hipocampo, amígdala).
- b) La zona medial del diencéfalo (núcleos mamilares hipotalámicos, núcleo mediodorsal del tálamo).

En estos pacientes con amnesia declarativa el resto de las funciones cognitivas es normal.

En general, la memoria de corto tiempo está intacta en los amnésicos declarativos. Es la memoria de largo tiempo la que desaparece.

Así, por ejemplo, el enfermo amnésico puede retener normalmente una lista de números por varios minutos si mantiene la atención en la prueba, pero la pierde inmediatamente si se distrae. La conclusión de esta observación es que la memoria de corto tiempo es independiente de las estructuras mediotemporales o diencefálicas lesionadas.

En las lesiones que producen amnesia declarativa no hay modificación de la memoria ya adquirida, sino que hay modificación de la fijación de los engramas.

Prueba de esto es que por hipocampectomía bilateral la memoria almacenada no se modifica, ni tampoco se altera la memoria de corto plazo, que implica mecanismos independientes del sistema límbico.

La capacidad para el almacenamiento a largo plazo de los engramas depende tanto de cambios neuronales plásticos en la zona de procesamiento sensorial más elevado, como de la integridad de los circuitos motivacionales vinculados al sistema límbico (sólo se recuerda lo que fue fiiado con cierto contenido emocional).

La información sensorial que llega a la corteza cerebral se fijará como engrama si se produce la activación simultánea del sistema motivacional. Las partes constitutivas del sistema límbico que más influyen sobre el proceso de memoria son: la formación reticular, el septum, la amígdala, el hipocampo y ciertas porciones del hipotálamo.

El flujo de información en este circuito motivacional está modulado por la proyección colinérgica que va desde el núcleo basal de Meynert al neocórtex, y desde el septum hacia el hipocampo; esta proyección colinérgica está comprometida en la demencia senil o enfermedad de Alzheimer. Asimismo, proyecciones noradrenérgicas desde el locus coeruleus, y endorfínicas desde el hipotálamo, participan en el proceso de fijación de la memoria. Influencias hormonales, como las provistas por la hormona corticotrofina, la vasopresina o las catecolaminas circulantes, modulan la memoria por acción a nivel de la formación reticular.

Es posible que el déficit fundamental en la amnesia declarativa sea una desconexión entre los sistemas de almacenamiento (en las distintas zonas de procesado de la información sensorial de la corteza sensorial secundaria) y el sistema motivacional. Nótese el valor homeostático del olvidar para una vida normal. Sería absurdo recordar cada detalle de nuestra experiencia, ya que no tendríamos tiempo para vivir el presente.

El estudio de los mecanismos neuroquímicos de la memoria es un tema de gran interés neurobiológico. Los distintos tipos de engramas estudiados hasta el presente tienen en común que resultan de una modificación de la eficacia sináptica.

Esquemáticamente puede hablarse de los siguientes mecanismos neuroquímicos que acompañan a la fijación de engramas en el condicionamiento clásico:

- Fenómenos presinápticos.
- Fenómenos postsinápticos.

Ambos tipos de fenómenos son producidos por la relación contingente de la señal condicionada y no condicionada (la condicionada precede a la no condicionada por un lapso fijo).

Un mecanismo neuroquímico a nivel de la sinapsis es la potenciación a largo plazo que implica un cambio postsináptico que resulta de la activación más o menos simultánea de la pre- y la post-

sinapsis. La activación exclusiva de la vía neural condicionada, que utiliza glutamato como neurotransmisor y receptores de glutamato como receptores postsinápticos, no produce respuesta postsináptica, porque los receptores de glutamato permanecen inactivos en valores de reposo del potencial de membrana postsináptica.

Cuando se activan, en relación contingente, las vías condicionada y no condicionada, el efecto despolarizante de ésta permite la expresión del efecto del receptor glutamato (aumento de la entrada de Ca) y, por consiguiente, la fijación del engrama.

Otro mecanismo neuroquímico de acción sináptica, es la que implica el aumento de la eficacia sináptica por la relación contingente entre la activación presináptica de la vía condicionada y la activación presináptica de la vía no condicionada. Como resultado de esta modulación presináptica, entra más Ca al terminal durante la estimulación de la vía condicionada y aumenta la eficacia sináptica (se libera más neurotransmisor). En el fenómeno descrito en invertebrados, el transmisor facilita torio es la sero tonina.

La fijación del engrama implica a largo plazo modificación de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Este hecho explica la propiedad amnésica de drogas bloqueantes de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas en animales de experimentación.

Podemos resumir las bases neurales de la memoria de la siguiente forma:

- La memoria tiene estados en continua evolución. Aún en el caso de la memoria de largo plazo, sus engramas no son definitivos y sufren modificaciones a lo largo del tiempo.
- La memoria de largo plazo representa un cambio plástico del SNC, implicando procesos de modificación de la eficacia sináptica. Éstos ocurren inicialmente por modificación pre- o postsináptica de la neurotransmisión (facilitación postetánica, cambios postsinápticos) y, por último, por modificaciones plásticas como el aumento del número de contactos sinápticos y modificación de la geometría sináptica. Los fenómenos citados en último término son sensibles a inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas.
- Las trazas de la memoria (engramas) están localizadas en diversas partes de la corteza cerebral, como exteriorización del procesado en paralelo.
- Las memorias reflexiva y declarativa implican estructuras diferentes. La lesión de varias estructuras cerebrales afecta al condicionamiento clásico y, por lo tanto, a la memoria reflexiva (la lesión de la amígdala interfiere con los cam bios de frecuencia cardiaca inducidos por condicionamien to clásico; lesiones cerebelosas alteran el condicionamiento del parpadeo, etcétera). En cambio, la memoria declarativa queda afectada por la lesión bilateral del lóbulo temporal (hipocampo) o del diencéfalo (los cuerpos mamilares).

La memoria reflexiva es filogenéticamente muy antigua (existe ya en invertebrados). La memoria declarativa es reciente y acompaña al desarrollo del hipocampo y estructuras diencefálicas. Podría así hablarse de memorias consciente e inconsciente, con mecanismos y procesos independientes.

Existen factores que pueden influir en el grado de aprendizaje, como lo pueden ser las hormonas. Una gran cantidad de evidencias apoya la idea de que las hormonas bajo ciertas circunstancias pueden actuar como moduladores en la calidad del aprendizaje. Por ejemplo, la extracción de la glándula adrenal deteriora diversas formas del aprendizaje.

La glándula adrenal presenta una corteza y una médula. La médula sintetiza y secreta las hormonas llamadas catecolaminas, que incluyen a la adrenalina, noradrenalina y dopamina. Por otro lado, la corteza adrenal libera básicamente glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos.

Se ha encontrado en sujetos bajo entrenamiento en una actividad específica, que sus niveles de catecolaminas permanecen relativamente constantes; sin embargo, cuando se les aplica adrenalina o noradrenalina, la retención sobre esa actividad es mayor. La extrapolación en carácter de hipótesis, es que cuando un sujeto se encuentra en condiciones de estrés, éste recuerda con mayor claridad y viveza el suceso. Existen dos explicaciones para este hecho: primero, que la adrenalina liberada por la glándula adrenal estimula a estructuras del sistema límbico y esto potencia los niveles de disparo de la fibras nerviosas, en el locus ceruleus, que proyecta a regiones del cerebro que involucra a áreas de almacén de memoria, como la amígdala y el hipocampo. Segundo, que la adrenalina induce una movilización de glucosa de los reservónos de hígado y músculo y por lo tanto, ésta aumenta en sangre. El proceso de aprendizaje requiere de glucosa, por lo que un incremento de azúcar facilita esta función.

De igual forma, bajo condiciones de estrés, se liberan glucocorticoides y mineralocorticoides. Los mineralocorticoides llegan al sistema nervioso y facilitan la excitabilidad de las neuronas del hipocampo y esto puede ocasionar una disminución en la calidad de la memoria y el aprendizaje. En el caso de los glucocorticoides, ya sea que se presenten por alguna razón en altas dosis o se mantenga elevada su concentración de manera crónica, deteriora de manera significativa el aprendizaje. Tal es el caso de los pacientes con síndrome de Cushing, que tienen elevados los niveles plasmáticos de cortisol, y sufren marcadas alteraciones cognoscitivas.

Existen otras hormonas que pueden modular el aprendizaje. Tal es el caso de los péptidos opioides endorfinas y encefalinas. Estos péptidos se encuentran tanto en la periferia como en el cerebro y se dan en estrecha relación con las catecolaminas en situaciones de estrés; sin embargo, su efecto es contrario al de la adrenalina y noradrenalina, es decir, disminuyen el nivel de aprendizaje. Esta observación se obtiene de manera experimental, cuando se aplica un inhibidor opiáceo, como lo es la naloxona y el almacenamiento de la memoria se facilita.

Además de las hormonas mencionadas anteriormente, se han relacionado con la modulación del aprendizaje a otras hormonas como la sustancia P, la vasopresina y colecistocinina; sin embargo, aún quedan por definir sus posibles mecanismos.

9.2 Dominancia cerebral

El ser humano en su morfología guarda una simetría de tipo bilateral, es decir, que presenta en gran medida dos partes que longitudinalmente son semejantes entre sí: dos piernas, dos brazos, dos ojos, etcétera.

Generalmente, el desarrollo o dominancia de una de las partes sobre la otra (lateral izquierdo o lateral derecho) en el caso de actividades de tipo voluntario, depende en gran medida de aspectos socio-culturales donde se favorece el ejercicio de una acción, por ejemplo, el uso del brazo derecho en herramientas diseñadas para diestros. Sin embargo, la preferencia natural de la población para realizar actividades con el brazo izquierdo, es de 15% aproximadamente. Este ejemplo de control de movimento implica al sistema nervioso, que es responsable de la integración y decisión de la parte que hará la ejecución.

En forma general, el cerebro está dividido simétricamente en dos hemisferios, sin embargo, tal simetría no es tan precisa en la forma más detallada de su estructura. En la década de 1960, los trabajos de N. Geschwind y W. Levitsky establecieron las primeras diferencias significativas entre los hemisferios cerebrales que consistieron en medir la superficie del lóbulo temporal que incluye al área del lenguaje de Wernicke. Tales resultados muestran que el hemisferio izquierdo presenta una superficie 70% mayor que el derecho. Este hecho se manifiesta tanto en adultos como en estadios fetales. Estas observaciones sugieren que una inherente asimetría anatómica pueda favorecer la dominancia del hemisferio izquierdo sobre el derecho para el desarrollo de las funciones del lenguaje.

En relación con el aspecto funcional, se han diseñado diversas metodologías para determinar qué hemisferio es el dominante en el proceso del lenguaje. Un procedimento clásico es la prueba del amital de sodio, la cual consiste en inyectar el barbitúrico en la carótida izquierda (que lleva la sangre al hemisferio izquierdo) o en la carótida derecha (que lleva la sangre al derecho) a sujetos que repiten un discurso en voz alta. Cuando el bloqueo ocurre en el hemisferio izquierdo, los sujetos pierden la continuidad verbal, mientras que cuando se aplica en el derecho, no se modifica.

Estos hechos indican la preferencia al control de una función por parte de alguno de los hemisferios cerebrales, que en la mayoría de los casos es el lateral izquierdo; sin embargo, cuando un individuo por alguna razón sufre una alteración en el hemisferio lateral izquierdo, el hemisferio lateral derecho asume parte de la deficiencia.

Por otro lado, existe una marcada actividad neuronal con preferencias a cada uno de los hemisferios, por lo que en ocasiones el concepto de dominancia cerebral se define mejor como especialización complementaria. Tal es el caso en que uno de los hemisferios se ocupa de los procesos analíticos (derecho) y el otro de las relaciones visuales y espaciales (izquierdo).

Los mecanismos neuronales por los cuales se establecen preferencias en las vías de conducción hacia las áreas de integración del lenguaje, aún no están establecidos.

9.3 El lenguaje

Quizá una de las mayores consideraciones evolutivas del hombre es su capacidad de comunicación. La diversidad de formas que sustentan las comunicaciones depende fundamentalmente del lenguaje, es decir, del sustrato de la comunicación.

Como se mencionó, existe un área encefálica en el extremo posterior de la circunvolución temporal superior llamada *área de Wernicke* en el hemisferio izquierdo. Esta área está asociada con el *área de Broca* del lóbulo frontal, la cual procesa y envía información hacia la corteza motora, con el fin de realizar la coordinación de movimientos implicados en el lenguaje como los labiales, linguales y laríngeos, y así emitir sonidos articulados y con el sentido previo de aprendizaje.

El área de Broca controla los movimientos de la articulación del habla, por lo que una lesión en esta zona podría ocasionar que el individuo presente problemas acentuados al habla. Esa patología se conoce como **afasia** *motora*. Las manifestaciones más evidentes en esta enfermedad son las frecuentes pausas para hablar, así como alteraciones en la escritura, como dificultad de escribir letras o palabras legibles.

Caso contrario se observa en individuos que tienen lesiones en el área de Wemicke. Aunque presentan lenguaje hablado fluido, las palabras carecen de sentido. A esta patología se le conoce como *afasia* sensitiua.

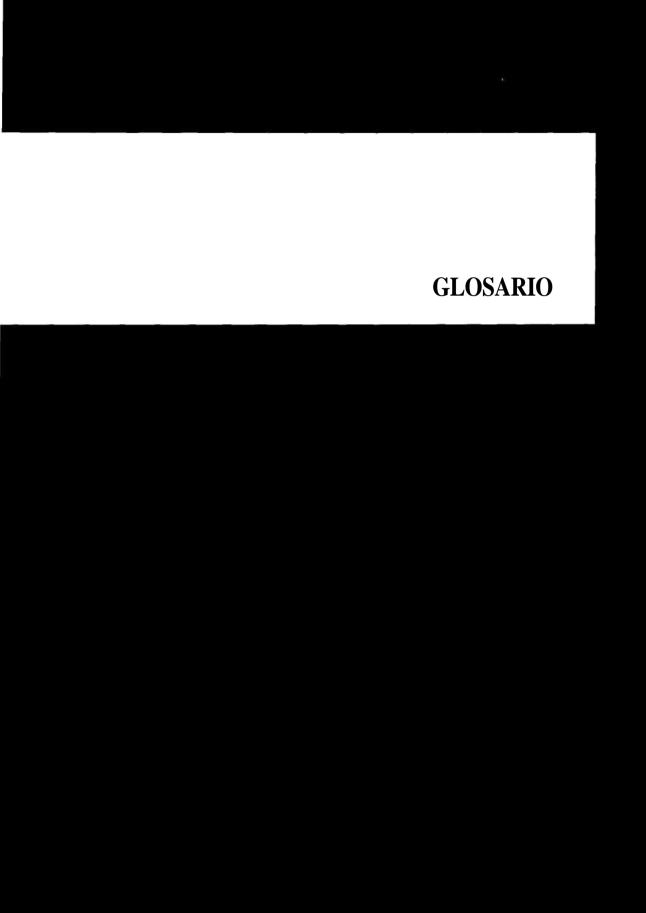
Otro tipo de afasia descrita por Wemicke es la *afasia* conductora, la cual se caracteriza por un lenguaje espontáneo alterado. Los individuos repiten frases, pero son incapaces de repetir lo que están escuchando. Esto se debe a que la parte nerviosa que conduce información del área de Broca al área de Wemicke se encuentra dañada.

En la *afasia transcorticál* sensorial los pacientes no pierden su capacidad de repetir, aun cuando no comprenden totalmente lo que se les está diciendo; no se debe confundir con la afasia de Wernicke ya que los individuos con esta afección presentan mayor dificultad al hablar. Otra característica de esta patología es que los individuos no comprenden lo que leen y presentan dificultades en la escritura. Las lesiones en las que se presenta este tipo de afasia son aquellas que se localizan dentro del área que irriga la arteria cerebral media y la arteria cerebral posterior. Este tipo de afasia es común en los pacientes con Alzheimer.

La **disartria** se presenta cuando hay una lesión en el sistema nervioso central y periférico; esta patología no se considera como tal del lenguaje sino del habla, debido a que el individuo no puede articular con claridad fonemas. De esta patología se distinguen varios tipos: espástica, nacida, hipocíntica, hipercinética y mixta.

BIBLIOGRAFÍA

- Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A.: Neuroáencia: Explorando el cerebro. MASSON-Williams&Wilkins, España. 1998.
- Carpenter, M.B.: *Neuroanatomía* Fundamentos. 4ª Edición. Editorial Médica Panamericana, Argentina. 1999.
- Carpenter, R.: Neurq/isiología. 2ª Edición. El manual moderno, México, D.F. 1998.
- Ganong, W.: Fisiología Médica. 20ª Edición. El manual moderno, México, D.F. 2006.
- Guyton, C, Hall, E.: **Tratado de Fisiología Médica.** 11^a Edición. McGRAW-HILL, México, D.F. 2006.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M.: **Neurociencia y conducta.** Prentice Hall, Madrid. 1997.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., y Jessell, T. M.: **Principios de Neurociencia.** Madrid: McGraw-Hill. 2001.
- Silverthom D.U.: **Fisiología** *Humana: un enfoque* integrado. 4ª Edición. Editorial Panamericana. 2007.
- Thibodeau, G..A., Patton K,T.: *Anatomía* y **Fisiología.** 6ª Edición. Madrid. Elsevier España. 2007.
- Velázquez, J.: **Temas selectos de Neurociencias.** Universidad Autónoma Metropolitana, México, D.F. 1995.



- Acción *refleja*. Respuesta estereotipada del organismo ante un determinado estímulo sensorial. Son reacciones dependientes del sustrato genético, automáticas, constantes en todos los individúos normales de una determinada especie.
- **Adaptación** *del receptor*. Cuando un receptor es estimulado con frecuencias muy altas, puede dejar de responder a esa estimulación.
- Aminas biógenas. Son sintetizadas por un proceso enzimático en los terminales sinápticos. Las enzimas específicas migran a la terminal por transporte axoplásmico, formando parte de las vesículas y catalizan en la terminal la síntesis a partir de precursores específicos, por ejemplo, la adrenalina, noradrenalina y dopamina.
- **Anterógrado.** Pertenece al transporte axoplásmico y va desde el soma hacia las partes más distales de la neurona. Entre los elementos transportados por este proceso están las vesículas sinápticas y las mitocondrias.
- **Arco** *reflejo.* Es el conjunto de estructuras anatómicas (neuronas y músculos) con un número de elementos definidos que intervienen en un acto reflejo y corresponde a la unidad básica de una acción integradora del SN.
- **Área de Broca.** Procesa y envía información hacia la corteza motora con el fin de realizar la coordinación de movimientos implicados en el lenguaje como los labiales, linguales y laríngeos y así emitir sonidos articulados, con el sentido previo del aprendizaje.
- **Área de Wernicfee.** Área encefálica situada en el hemisferio izquierdo, en el extremo posterior de la circunvolución temporal superior, está asociada con el área de Broca.
- **Asociativo.** Es uno de los tipos de aprendizaje, está compuesto por el condicionamiento clásico y el operante.
- **Axones.** Es la estructura de la neurona especializada en la conducción del impulso nervioso a distancias relativamente grandes.
- Campo receptivo. Zona en que la unidad sensorial recoge la información sensitiva.
- **Célula.** Es la unidad anatómica y funcional de todo ser vivo. Las funciones básicas que realiza son: la respiración, la nutrición, el crecimiento, la secreción, entre otras.

- **Centriolos.** Corresponden a un par de estructuras cilindricas localizadas cerca del núcleo y están constituidas por una proteína llamada tubulina. Participan durante la división celular formando parte del huso mitótico.
- **Cilios.** Proyecciones de la célula que son semejantes en composición a los centriolos; su función está ligada a la movilidad de partículas en la superficie celular de epitelios.
- *Cinecina.* Proteína que en presencia de ATP da origen al movimiento de los organelos.
- **Citoplasma.** És la matriz celular que contiene a los organelos e inclusiones y en una de sus áreas, el citosol, se realizan algunos procesos metabólicos. Otras de sus áreas participan en la movilidad y tráfico intracelular.
- **Colinérgico.** Es el sistema neuronal que libera el neurotransmisor acetilcolina y está vinculado con la emocionalidad, su función está vinculada fundamentalmente a lo cognitivo, a lo motor y sistema autónomo.
- Complejo de Golgi. Está formado por un conjunto de estructuras membranosas en forma de láminas (cisternas) y de vesículas cercanas al núcleo y asociadas al retículo endoplásmico rugoso y a lisosomas. Constituye un sitio de síntesis y maduración de productos tanto para ser empleados por la propia célula como para la exportación.
- Condicionamiento clásico. Implica la asociación de un estímulo denominado condicionado con otro no condicionado.
- Condicionamiento operante. Implica la asociación de una conducta con un episodio ambiental reforzador de dicha conducta.
- Condicionamiento *operante* auersiuo. Cuando en un condicionamiento clásico la contingencia y la continuidad de estímulos son indispensables para el establecimiento del condicionamiento operante.
- **Contra transporte.** Se da cuando la proteína transportadora lleva una sustancia en un sentido y al mismo tiempo, acarrea otra en sentido contrario.
- Convergencia. Fenómeno por el cual se regula el paso de información entre neuronas, es la dirección que lleva el mensaje, es decir, un conjunto de neuronas pueden estar haciendo sinapsis sobre una sola neurona y éstas pueden ser tanto excitadoras como inhibidoras, siendo el comportamiento de esa neurona resultado de la acción de todas ellas.
- **Corpúsculos de Meissner** y **de** *Pacini***.** Mecanorreceptores que perciben las sensaciones del tacto y de presión.
- Cotransmisión. Liberación de una combinación de neurotransmisores que según la intensidad o frecuencia de la estimulación, pueden liberar distintas combinaciones en diferentes terminales de la misma neurona.
- **Cuerpo neuronal** o **perkarion**. Área central de la neurona ensanchada que contiene al núcleo y que corresponde al soma.
- **Dendritas.** Ramificaciones pequeñas y abundantes, pertenecen a las neuritas. Actúan como elementos de recepción de otras neuronas.
- **Difusión.** Paso o movimiento de una sustancia llamada soluto que se encuentra en un área de mayor concentración hacia una de menor concentración y que tiende al equilibrio gastando energía por parte de las propias moléculas.
- **Di/usión/acilitada.** Es el tipo de difusión en el cual participan proteínas transportadoras de la membrana plasmática; lo que aumenta la velocidad de difusión.

- *Dineína*. Proteína que participa en el transporte retrógrado de vesículas u organelos ligados al citoesqueleto.
- Divergencia. Cuando una sola neurona hace sinapsis con distintas neuronas para difundir su señal a un mayor número de ellas como forma de amplificar esa señal.
- Dolor *referido*. Es el tipo de dolor que cuando se produce por alguna irritación o sufrimiento celular en una viscera, la sensación se percibe en otra estructura distante.
- Dopaminérgico. Sistema neuronal que libera el neurtransmisor dopamina y que participa en funciones tanto motoras como del sistema límbico.
- Ecuación *de Goldman*. Sumatoria de cada ion de la ecuación de Nemst. Se usa cuando se requiere calcular el potencial de equilibrio, no de un solo ion, sino de varios iones simultáneamente.
- Endocitosis. Fenómeno realizado por la membrana plasmática en el que se engloban sustancias, detritus, células o microorganismos, incorporándolos hacia su interior.
- Espacio sinóptico. Es el espacio comprendido entre la membrana presináptica y la membrana postsináptica en la sinapsis y que puede ser de 20 nanómetros aproximadamente.
- Estado *central de* excitación o inhibición. Cuando un estímulo es prolongado, puede ser que la respuesta sea de largo período de tiempo de carácter inhibitorio y no permita una respuesta excitadora o inhibitoria.
- Estímulo *adecuado*. Es aquel que siempre produce el mismo reflejo aunque varíe su magnitud.
- Estrés celular. Cualquier alteración del medio interno que pueda poner en riesgo la integridad de la célula.
- Excitabilidad. Capacidad de la célula para responder a un estímulo. Los elementos para la excitabilidad pueden ser de recepción del estímulo, de integración de los diferentes estímulos para generar un potencial de acción, la conducción de este potencial hacia los sitios efectores de la neurona y la transmisión del mensaje a otra neurona.
- Facilitación. Es cuando se da la liberación de mayores cantidades de neurotransmisor por una entrada creciente del ion calcio al terminal como consecuencia de una actividad neuronal continuada y que acerca el potencial de reposo al umbral de excitación.
- Factor ciliar *neurotrófico*. Ayuda a la recuperación de lesiones neuronales.
- Factor de crecimiento nervioso. Favorece el crecimiento y conservación neuronal.
- Factor *neurotrófico* derivado del cerebro. Previene el envejecimiento y muerte neuronal.
- Fisiología sensorial objetiva. Procesos sensoriales que pueden ser actos reflejos o de comportamiento.
- Fisiología sensorial subjetiva. Es el cómo se evalúa la información y posibilita el conocimiento.
- Flagelos. Proyecciones de la célula, semejantes en su composición a los centriolos; su función está ligada a la locomoción, particularmente en los espermatozoides.
- Fotorreceptores. Son estimulados por las ondas electromagnéticas.
- Habituación. Cuando se aplica un estímulo de manera repetitiva a una neurona la respuesta cada vez va siendo menor hasta desaparecer.

- **Hipertónica.** Cuando la solución tiene más concentración de solutos en el exterior de la célula respecto al interior.
- **Hipertónicas.** Cuando la solución está menos concentrada en el exterior respecto al interior.
- *Homeostasis*. Cuando el medio interno permanece relativamente constante.
- **Inhibición latera!.** Mecanismo de retroinhibición en el cual la interneurona inhibidora bloquea las neuronas próximas a la inicialmente estimulada.
- **Inhibición** *recíproca*. Se presenta en un movimiento corporal de tipo automático sin la intervención de ningún otro elemento de control.
- **Inhibición** *retrógrada*. A partir de un grado de estimulación suficiente, las neuronas postsinápticas inhiben a las presinápticas a medida en que son más estimuladas.
- **Interneuronas.** Conectan neuronas sensitivas con motoras.
- Ley *de proyección*. Es cuando la sensación se percibe en la parte periférica donde se localiza el receptor.
- **Ley** de **Weber-Fechner.** La magnitud de la sensación se percibe de forma logarítmica a la intensidad del estímulo.
- liberación cuántica del transmisor. La fusión de ambas membranas trae por consecuencia la apertura de las vesículas sinápticas y el vaciamiento exocitótico de su contenido en la hendidura sináptica. Como el vaciamiento de cada vesícula es tal, la cantidad de transmisor liberado será siempre un múltiplo de la concentración unitaria presente en cada vesícula.
- **Lisosomas.** Son vesículas membranosas que en su interior contienen una gran variedad de enzimas, como las proteasas. Dada su actividad degradativa, se les considera como el sistema digestivo de la célula.
- *Macroglía*. Incluye a los oligodendrocitos, astrocitos, células de Schwann y ependimocitos.
- **Mecanismos de retroalimentación negatiuos.** El estímulo genera una respuesta y ésta inhibe o contrarresta al estímulo.
- **Mecanismos** de *retroalimentación* positivos. El estímulo produce una respuesta que, en lugar de inhibir, induce un aumento en la magnitud del estímulo creando una mayor respuesta. En estas condiciones se genera una alteración del medio interno.
- **Mecanorreceptores.** Se estimulan con cambios físicos conformacionales como los auditivos, de presión, vibración, órganos tendinosos de Golgi, tacto, del equilibrio.
- **Medio** *interno*. Se refiere al ambiente que rodea a la célula y que corresponde al espacio extracelular. Éste es el medio de donde la célula obtiene sus requerimientos y presenta las condiciones necesarias para su funcionamiento.
- **Membrana** plasmática. Entre sus funciones está la de servir como barrera limítrofe con el medio extracelular y permitir el paso de sustancias selectivamente a través de ella.
- **Membrana** presináptica. Limita el botón terminal y contiene a las vesículas sinápticas.
- *Membrana postsináptica.* Membrana de la neurona contigua con la que se realiza la sinapsis.
- **Microglía.** Corresponde a los fagocitos, que son parte del sistema inmune.
- **Mitocondrias.** Son estructuras globulares o filamentosas formadas por unidades de membrana, su función es la de proveer a la célula de energía química en forma de ATP.

- **Modalidad de la sensación.** Tipo de estímulo que induce a una sensación específica producto de la estimulación del receptor.
- Monosinópticos. Es el más simple de los reflejos y en el cual sólo participan la neurona sensitiva y la motora.
- **Motoras o** *eferentes*. Neuronas que envían el estímulo del centro hacia la periferia y que inervan a otra neurona, a músculo o glándula.

Neurona. Unidad anatómica y funcional del sistema nervioso.

- Neuropéptidos. Es un compuesto de origen neural que se sintetiza en el cuerpo neuronal como parte de una molécula de mayor peso y que se incorpora a las vesículas sinápticas y es procesado o madurado, mientras estas vesículas migran por transporte axonal hacia el botón terminal.
- Neurotransmisores. Moléculas liberadas por despolarización de la membrana presináptica y que afectan la membrana postsináptica mediando la comunicación química neural.
- Neurotrofmas. Sustancias producidas ya sea por la glía, músculo o estructuras que las neuronas inervan y que participan en la plasticidad neuronal.
- Nociceptores. Son los receptores que perciben el dolor.
- Núcleo. Está formado por unidades de membrana y en su interior contiene el material genético constituido en cromosomas y el nucléolo.
- Nucléolo. Existe dentro del núcleo, está conformado de RNA y constituye el inicio de la formación de los ribosomas implicados en la síntesis proteica.
- **Oclusión.** Cuando varias neuronas hacen sinapsis sobre la misma neurona pero no todas descargan sobre ella simultáneamente, sino que unas primero y otras después, pudiéndose afectar la magnitud de la excitabilidad.
- **Período** *refractario* **absoluto.** Cuando la aplicación de un estímulo es incapaz de desencadenar un nuevo potencial de acción, aunque se aplique un estímulo de intensidad máxima.
- **Período** *refractorio* **relativo.** Es el espacio durante el cual al aplicar un estímulo en algunas de las etapas de la repolarización sin haber llegado al nivel de reposo, se desencadena un nuevo potencial de acción.
- **Perixosomas.** Son pequeñas vesículas de 0.3 a 1.5 micrómetros de diámetro, semejantes a los lisosomas que presentan en su interior enzimas como la uratoxidasa, que participan en la destoxiñcación de productos metabólicos como el peróxido de hidrógeno.
- Plasticidad neuronal. Flexibilidad o adaptación a cambios ambientales, de corta o larga duración, que tiene una neurona para responder favorablemente.
- Polisinápticos. Es el más común de los reflejos y en él se da la participación de neuronas sensitivas, interneuronas y motoras.
- Potenciación postetánica a largo plazo. Ocurre un mayor tiempo de persistencia y se explica como un aumento en el nivel de calcio intracelular en la neurona postsináptica induciendo una prolongada liberación del neurotransmisor.
- Potencial de acción. Proceso activo mediante el cual ocurre una inversión de la polaridad de la membrana plasmática y que provoca la liberación del neurotransmisor.
- Potencial de *acción compuesto*. Es el potencial que se registra en nervios mixtos que pueden presentar diferentes umbrales de excitación, así como distintas velocidades de conducción dentro del mismo paquete nervioso.

- **Potencial excitatorio postsináptico.** Cuando el neurotransmisor se une a receptores presentes en la superficie de la membrana postsináptica produciendo un potencial sináptico, de naturaleza excitatoria.
- **Potencial inhibitorio.** Cuando el neurotransmisor se une a receptores presentes en la superficie de la membrana postsináptica produciendo un potencial sináptico, de naturaleza inhibitoria.
- **Potenciales miniatura.** Representan la escasa liberación de vesículas sinápticas, sin alcanzar a generar un potencial de acción pero que logran disminuir el umbral de excitación.
- **Potencial** *receptor* **o** *generador*. Se presenta en los receptores sensoriales y se caracteriza por ser de naturaleza local, graduado y no propagable. Pueden ser hiperpolarizantes o despolarizantes.
- **Presión osmótica.** La fuerza que ejerce el agua sobre la superficie del comportamiento que contiene al soluto generado por las partículas no difusibles.
- **Principio de Dale.** Sostenía que en todos los terminales sinápticos de una misma neurona se libera una sola especie de transmisor.
- **Quimiorreceptores.** Estos receptores son estimulados por agentes o sustancias químicas como los olores, los sabores, el bióxido de carbono, la glucosa, etcétera.
- **Receptor.** Corresponde a una estructura especializada del sistema nervioso ya sea como una célula especializada que conforma un órgano sensorial o como un conjunto de células neuronales y que en ambos casos son los responsables de percibir el estímulo.
- **Receptores** *fásicos*. Los que se adaptan en mayor o menor medida, por ejemplo: los del tacto, olfato, gusto.
- **Receptores tónicos.** Son aquellos que difícilmente se adaptan o sencillamente no lo hacen, como los del dolor y el frío.
- **Retardo sináptico.** Es el tiempo que tarda la información en pasar de una neurona a otra a través de la sinapsis.
- **Retículo endoplósmico liso.** Está formado por túbulos membranosos localizados en el citoplasma pero carece de granulaciones, es decir, de ribosomas. Está implicado funcionalmente en la síntesis de esferoides y en el proceso de destoxificación de la célula.
- **Retículo endopiósmico rugoso.** Es una estructura tubular formada de una membrana y asociada a ella una gran cantidad de ribosomas, por lo que su función está dirigida a la síntesis de proteínas.
- **Retrógrado.** Pertenece al transporte axoplásmico y va de las partes más alejadas hacia el soma. Además de la función de reciclado de vesículas y porciones de la membrana celular, es utilizado para llevar al soma elementos celulares postsinápticos, como el factor de crecimiento neural.
- Ribosomas. Su función es la síntesis de proteínas.
- **Sensación.** Conjunto de impresiones.
- Sensibilización. Al aplicar un estímulo de cierta magnitud, éste puede provocar una respuesta mayor a la habitual o bien aumentar el número de respuestas por estímulo.
- **Sensitivas o** aferentes. Neuronas que conducen el impulso de la periferia hacia el centro (médula espinal o encéfalo).
- **Sinapsis** eléctrica. Es el sitio de contacto entre los distintos tejidos excitables donde el retardo sináptico no existe y la conducción del impulso es bidireccional, aunque la bidireccional está limitada por la diferencia relativa en resistencia de ambas membranas.
- **Sinapsis química.** Es el sitio de contacto entre células excitables, donde el mediador es un mensajero químico, el neurotransmisor.

- Sintaxina. Proteína que participa en el anclaje y fusión de la vesícula sináptica a la membrana presináptica.
- **Soluciones isotónicas.** Cuando las concentraciones de soluto están relativamente equilibradas y no producen cambios osmóticos.
- **Suma.** En el caso de que exista una convergencia donde varias neuronas hacen sinapsis con una sola, sean inhibidoras, excitadoras o ambas, el efecto producido será proporcional al número de sinapsis que tenga.
- Teoría saltatoria. Cuando la membrana plasmática de la neurona inmediata al nodulo de Ranvier se despolariza y el impulso nervioso "salta" de nodulo a nodulo haciendo más rápida su conducción.
- **Tejido.** Asociación de una célula especializada con otra de diferentes caracerísticas para realizar una función específica.
- **Termorreceptores.** Es el tipo de receptor que es estimulado por la temperatura.
- **Tiempo de** *reflejo.* Es el tiempo que transcurre desde la aplicación del estímulo a la obtención de la respuesta.
- **Tiempo de utilización.** Tiempo necesario para que una intensidad doble de la reobase produzca efecto.
- **Transferencia post-traduccional.** Proceso mediante el cual se incorporan los polirribosomas a las membranas mitocondriales.
- **Transmisión e/áptica.** Cuando se pueden tener fenómenos eléctricos pasivos por los que la actividad de una neurona influye sobre las que se encuentran en sus cercanías y puede ser análogo al de la sinapsis eléctrica, aunque no implica estructura sináptica definida.
- **Transporte actiuo.** Aquel que requiere de energía por parte de la célula (ATP), donde participan proteínas transportadoras de membrana y pueden crear un gradiente de concentración.
- *Transporte pasivo*. Cuando el flujo de sustancias y la igualación de concentraciones se da independientemente de que exista una célula, pues la energía procede de las propias moléculas.
- **Umbral de excitabilidad.** Cuando la suma de los distintos potenciales es suficiente y se produce un potencial de acción.
- **Unidad sensorial.** La neurona sensitiva puede presentar una o varias ramificaciones que pueden actuar como receptores.
- **Uniones estrechas.** Úniones entre las sinapsis eléctricas que ofrecen baja resistencia a la conductancia.
- **Vesículas** sinópticas. Almacenan al neurotransmisor.
- Vía *final común*. Varias vías de información eferente para un mismo arco reflejo.
- **Volumen conductor.** Cuando ocurre un cambio electroquímico **en** una membrana neuronal se puede afectar al medio que rodea a la célula, ya que normalmente este medio es prácticamente una solución electrolítica capaz de conducir corriente eléctrica.

Se terminó de imprimir en el mes de abril de 2011 en Corporativo Gráfico, Filemón Alonso No. 210, Cd. Industrial, C. P. 20290, Aguascalientes, Ags.

La edición consta de 500 ejemplares.

El cuidado de la edición estuvo a cargo del Departamento Editorial de la Dirección General de Difusión y Vinculación de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Neurofisiología Básica es un libro de texto que aborda los elementos fundamentales del sistema nervioso, desde las neuronas hasta las redes o circuitos que de manera integral pueden generar eventos tan complejos como la conducta biológica, y fenómenos como la memoria o el aprendizaje.

La obra estudia los principios básicos de la fisiología del sistema nervioso en forma concisa y con la misión de poder llegar a un mayor número de estudiantes de las áreas biomédicas.

José Luis Quintanar Stephano es egresado de la carrera de Biología de la UAA y doctor en Neurociencias por el Instituto de Neurociencias de la Universidad de Alicante, España. Desde 1983 a la fecha es profesor e investigador del departamento de Fisiología y Farmacología del Centro de Ciencias Básicas de la UAA. Entre sus publicaciones se encuentran los libros: Manual de prácticas de fisiología general, Fisiología del sistema nervioso, Fisiología para biólogos: un enfoque práctico, Pituitary interactions, Trichinella spiralis, Fisiología para estomatólogos: un enfoque práctico, Neurobiología experimental de la conducta: fundamentos y tópicos afines y Biología del desarrollo humano: etapa reproductiva.



