

DANIEL P. CARDINALI

# MANUAL DE NEUROFISIOLOGIA







**MANUAL  
DE  
NEUROFISIOLOGIA**



**DANIEL P. CARDINALI**

Profesor Titular de Fisiología  
Facultad de Medicina  
Universidad de Buenos Aires

**MANUAL  
DE  
NEUROFISIOLOGIA**

ediciones  
**DIAZ DE SANTOS, S. A.**

© Daniel P. Cardinali, 1992

Reservados todos los derechos.

«No está permitida la reproducción total o parcial de este libro,  
ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna  
forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico,  
por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso  
previo y por escrito de los titulares del Copyright»

Edita: Ediciones Díaz de Santos, S.A.  
Juan Bravo, 3-A  
28006 MADRID (España)

ISBN: 978-84-7978-005-0  
Depósito legal: M. 36.887 -1.991

Diseño de cubierta: Estuart, S.A. - Madrid  
Fotocomposición: Díaz de Santos, S.A. - Madrid  
Impresión: Lavel, S.A., Humanes (Madrid)

# *Contenido*

---

|                    |      |
|--------------------|------|
| Prólogo .....      | XII  |
| Introducción ..... | XVII |

## CAPITULO 1

### **BIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS NERVIOSAS**

|   |    |
|---|----|
| 1.1 Neuronas .....  | 1  |
| 1.2 Células de la glía .....  | 3  |
| 1.3 Líquido cefalorraquídeo. Barreras hematoencefálica y hematocefalo-rraquídea ..... | 4  |
| 1.4 Señales neurales .....  | 7  |
| 1.5 Biología celular de la neurona .....  | 10 |
| 1.6 Transporte axoplasmático .....  | 12 |
| 1.7 Guía de estudio .....   | 13 |
| Bibliografía recomendada .....  | 14 |

## CAPITULO 2

### **GENERACIÓN Y CONDUCCIÓN DE POTENCIALES EN EL SISTEMA NERVIOSO**

|   |    |
|---|----|
| 2.1 Potencial de reposo en la neurona y célula glial .....  | 17 |
| 2.2 Propiedades eléctricas pasivas y activas, de la neurona. Circuito equivalente .....           | 23 |
| 2.3 Consecuencias funcionales de las propiedades pasivas de la membrana neuronal .....            | 30 |
| 2.4 Consecuencias funcionales de las propiedades activas de la neurona. Potencial de acción ..... | 35 |
| 2.5 Guía de estudio .....   | 40 |
| Bibliografía recomendada .....  | 41 |

## CAPITULO 3

### TRANSMISIÓN SINÁPTICA

|      |   |    |
|------|---|----|
| 3.1  | Tipos de sinapsis .....                                       | 43 |
| 3.2  | Neurotransmisión química .....                                | 45 |
| 3.3  | Liberación de neurotransmisor .....                           | 50 |
| 3.4  | Fenómenos postsinápticos en la neurotransmisión química ..... | 54 |
| 3.5  | Las dendritas como unidades de procesado de información ..... | 63 |
| 3.6  | Circuitos sinápticos .....                                    | 64 |
| 3.7  | Etapas de la neurotransmisión química.....                    | 69 |
| 3.8  | Neurotransmisión Versus Neuromodulación .....                 | 71 |
| 3.9  | Redes neurales .....  | 72 |
| 3.10 | Guía de estudio .....   | 73 |
|      | Bibliografía recomendada.....                                 | 74 |

## CAPITULO 4

### FISIOLOGÍA DEL SISTEMA SOMATOSENSORIAL

|      |   |     |
|------|---|-----|
| 4.1  | Organización de los sistemas sensoriales .....                    | 77  |
| 4.2  | Principios generales del procesado de información sensorial ..... | 80  |
| 4.3  | Correlato sensorial psicofísico .....                             | 86  |
| 4.4  | Vías somatosensoriales.....                                       | 87  |
| 4.5  | Organización funcional del tálamo .....                           | 96  |
| 4.6  | Áreas somatosensoriales de la corteza cerebral .....              | 99  |
| 4.7  | Vías del dolor.....   | 104 |
| 4.8  | Mecanismos centrales de la analgesia.....                         | 106 |
| 4.9  | Dolor visceral .....  | 109 |
| 4.10 | Guía de estudio .....   | 110 |
|      | Bibliografía recomendada.....                                     | 111 |

## CAPITULO 5

### FISIOLOGÍA DE LA VISION

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 5.1 | Introducción .....                        | 113 |
| 5.2 | Organización funcional del ojo .....      | 114 |
| 5.3 | Procesado de señales en la retina .....   | 118 |
| 5.4 | Campo visual y movimientos oculares ..... | 123 |

|     | CONTENIDO  | IX  |
|-----|--|-----|
| 5.5 | Procesado central de la información visual ..... | 125 |
| 5.6 | Percepción del color .....                       | 132 |
| 5.7 | Guía de estudio .....                            | 137 |
|     | Bibliografía recomendada.....                    | 138 |

## CAPITULO 6

### **FISIOLOGÍA DE LA AUDICIÓN, DEL GUSTO Y DEL OLFAUTO**

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 6.1 | Organización funcional del sistema auditivo .....                | 141 |
| 6.2 | Proceso de transducción sensorial en la audición .....           | 143 |
| 6.3 | Vías auditivas centrales .....                                   | 145 |
| 6.4 | Organización funcional de los receptores y vías gustativas ..... | 147 |
| 6.5 | Organización funcional de los receptores y vías del olfato.....  | 151 |
| 6.6 | Guía de estudio .....  | 153 |
|     | Bibliografía recomendada .....                                   | 155 |

## CAPITULO 7

### **FISIOLOGÍA MUSCULAR**

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 7.1 | Organización funcional del músculo esquelético ..... | 157 |
| 7.2 | Energética muscular .....                            | 161 |
| 7.3 | Organización funcional del músculo liso .....        | 163 |
| 7.4 | Organización del músculo cardiaco.....               | 165 |
| 7.5 | Guía de estudio .....                                | 166 |
|     | Bibliografía recomendada .....                       | 167 |

## CAPITULO 8

### **ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL SISTEMA MOTOR**

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 8.1 | Jerarquía motora.....                         | 169 |
| 8.2 | Proyecciones del tronco encefálico .....      | 173 |
| 8.3 | Proyecciones de la corteza cerebral.....      | 175 |
| 8.4 | Efecto de la lesión de las vías motoras ..... | 177 |
| 8.5 | Guía de estudio .....                         | 178 |
|     | Bibliografía recomendada .....                | 179 |

**CAPITULO 9****MEDULA ESPINAL Y REFLEJOS MUSCULARES.  
TONO MUSCULAR**

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 9.1 | Organización de unión neuromuscular.....               | 181 |
| 9.2 | Receptores musculares .....                            | 185 |
| 9.3 | Reflejo miotáctico .....                               | 189 |
| 9.4 | Reflejo tendinoso .....                                | 192 |
| 9.5 | Reflejo de flexión .....                               | 194 |
| 9.6 | Sistemas de control .....                              | 195 |
| 9.7 | Significado funcional de los reflejos musculares ..... | 197 |
| 9.8 | Shock espinal.....                                     | 198 |
| 9.9 | Guía de estudio .....                                  | 200 |
|     | Bibliografía recomendada .....                         | 202 |

**CAPITULO 10****CONTROL DE LA POSTURA Y EQUILIBRIO. GENERACIÓN  
DEL MOVIMIENTO**

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 10.1 | Vías descendentes para el control de la postura y tono ..... | 203 |
| 10.2 | Organización funcional del aparato vestibular.....           | 207 |
| 10.3 | Conexiones centrales del aparato vestibular .....            | 211 |
| 10.4 | Generación y control de la marcha .....                      | 213 |
| 10.5 | La corteza cerebral y el movimiento voluntario .....         | 216 |
| 10.6 | Programa motor central .....                                 | 221 |
| 10.7 | Guía de estudio .....  | 224 |
|      | Bibliografía recomendada.....                                | 225 |

**CAPITULO 11****FISIOLOGÍA DEL CEREBELO Y DE LOS GANGLIOS BÁSALES**

|      |   |     |
|------|---|-----|
| 11.1 | Organización funcional del cerebelo .....           | 227 |
| 11.2 | Organización celular del cerebelo .....             | 235 |
| 11.3 | Organización funcional de los ganglios básales..... | 237 |
| 11.4 | Circuitos neuronales de los ganglios básales .....  | 239 |
| 11.5 | Fisiopatología de los ganglios básales .....        | 242 |
| 11.6 | Guía de estudio .....                               | 245 |
|      | Bibliografía recomendada .....                      | 246 |

**CAPITULO 12****TRONCO ENCEFÁLICO Y LA FORMACIÓN RETICULAR**

|      |   |     |
|------|---|-----|
| 12.1 | Organización funcional de los pares craneanos .....   | 249 |
| 12.2 | Organización funcional de la formación reticular..... | 254 |
| 12.3 | Guía de estudio .....                                 | 256 |
|      | Bibliografía recomendada.....                         | 256 |

**CAPITULO 13****SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 13.1  | Organización funcional de sistema nervioso autónomo.....                                 | 257 |
| 13.2  | Aferentes viscerales .....   | 261 |
| 13.3  | Funciones de los sistemas simpático y parasimpático .....                                | 262 |
| 13.4  | Neurotransmisión autonómica.....   | 267 |
| 13.5  | Procesado de información en los ganglios autonómicos .....                               | 272 |
| 13.6  | Supersensibilidad en efectores desnervados .....   | 272 |
| 13.7  | Reflejos autonómicos espinales .....   | 273 |
| 13.8  | Reflejos autonómicos del tronco encefálico.....  | 275 |
| 13.9  | Control neural de la micción y defecación.....   | 276 |
| 13.10 | Comparación entre la organización funcional de las vías autonómicas<br>y somáticas ..... | 280 |
| 13.11 | Guía de estudio .....  | 281 |
|       | Bibliografía recomendada .....   | 282 |

**CAPITULO 14****FISIOLOGÍA DEL HIPOTALAMO Y DEL SISTEMA LÍMBICO**

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 14.1 | Organización del hipotálamo .....      | 285 |
| 14.2 | Funciones hipotalámicas.....           | 288 |
| 14.3 | Organización del sistema límbico ..... | 297 |
| 14.4 | Funciones del sistema límbico .....    | 299 |
| 14.5 | Sistema límbico y emocionalidad .....  | 300 |
| 14.6 | Guía de estudio .....                  | 303 |
|      | Bibliografía recomendada.....          | 303 |

**CAPITULO 15****CORRELATOS ELECTROFISIOLOGICOS DE LA ACTIVIDAD  
CORTICAL. FISIOLOGÍA DEL SUEÑO**

|      |   |     |
|------|---|-----|
| 15.1 | Registro de la actividad eléctrica cortical ..... | 305 |
| 15.2 | Electroencefalograma y potenciales evocados ..... | 309 |
| 15.3 | Fisiología del sueño .....                        | 312 |
| 15.4 | Coma cerebral .....                               | 315 |
| 15.5 | Guía de estudio .....                             | 316 |
|      | Bibliografía recomendada .....                    | 317 |

**CAPITULO 16****FUNCIONES COGNITIVAS**

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 16.1 | Organización funcional de la corteza cerebral .....  | 319 |
| 16.2 | Asimetría y dominancia cerebral.....   | 322 |
| 16.3 | Bases neurales del lenguaje.....   | 325 |
| 16.4 | Afasias, agnosias y apraxias .....   | 327 |
| 16.5 | Determinantes genéticos y adquiridos de la conducta humana.<br>Aprendizaje y memoria ..... | 329 |
| 16.6 | Guía de estudio .....  | 337 |
|      | Bibliografía recomendada .....   | 338 |

# *Prólogo*

---

El aprendizaje es el resultado de la interacción entre docentes y alumnos en un proceso en el que éstos deben participar activamente partiendo de un nivel de conocimientos que los docentes deben haber evaluado previamente.

La enseñanza práctica es un medio en el que la interacción entre docentes y alumnos puede ser llevada al máximo, lo que también sucede con la enseñanza teórica cuando está bien realizada, prescindiendo, por supuesto, de las clásicas "lecciones magistrales" expuestas a una audiencia pasiva y que durante tanto tiempo ensombrecieron las aulas universitarias. Un pivote esencial en la enseñanza teórica es la información escrita que debe ser expuesta clara y concisamente, siendo al mismo tiempo lo más completa posible.

Un manual es, por definición, un libro en el que se resume lo más substancial de una materia teniendo en cuenta a quien va dirigido para determinar la amplitud y profundidad con que sean tratados los diversos temas que lo componen. Este Manual está dirigido a la enseñanza de la Neurofisiología a estudiantes universitarios. Está escrito con lucidez y simplicidad en la presentación de hechos y teorías, así como con una limitación juiciosa del material seleccionado.

La gran experiencia pedagógica de Daniel Cardinali se traduce en una exposición clara y concisa, con la aportación de esquemas originales que ayudan al estudiante a recordar los hechos bioquímicos y estructurales, cuyo conocimiento es esencial para comprender los fenómenos fisiológicos. El autor ha tenido en cuenta la reacción y observaciones de sus alumnos en las cuatro ediciones anteriores, informales, de este Manual, recogiendo los últimos avances adquiridos y con ello actualizando las "guías de enseñanza" de cada capítulo, lo que permite al alumno evaluar los conocimientos adquiridos e identificar las temáticas fundamentales.

En los últimos años se han logrado avances decisivos en las técnicas de estudio del sistema nervioso. Desde un punto de vista estructural el empleo de marcadores celulares con substancias trazadoras transportadas antero o retrógradamente ha

permitido esclarecer conexiones no descritas o confusas, entre estructuras cerebrales. Métodos no invasivos, como la tomografía de emisión de protones que permite visualizar la actividad funcional de regiones cerebrales por el aumento o disminución del flujo sanguíneo y con ello localizar, por ejemplo, las áreas visuales especializadas y que, aplicadas a la clínica, permiten esclarecer la fisiopatología de la acromatopsia cerebral. El espectacular desarrollo de la genética y bioquímica moleculares ha conducido, en el sistema nervioso, a la aplicación de las técnicas de DNA recombinante y anticuerpos monoclonales, lográndose así precisar la estructura de las proteínas de membrana, identificar neuropéptidos y sus precursores e incluso determinar las peculiaridades moleculares de distintos tipos de células nerviosas. Asimismo las técnicas electrofisiológicas más modernas como los microelectrodos de succión que aplicados a pequeñas áreas de la membrana neuronal permiten estudiar los cambios de conformación que pueden sufrir pueden ser los canales iónicos individuales.

Los datos obtenidos de esta forma han producido un cambio substancial en nuestra forma de comprender el sistema nervioso. Está teniendo lugar actualmente una "revolución conceptual" de tanta significación como la que tuvo, a fines del siglo pasado, el paso de la teoría reticular a la teoría de la neurona. La obra genial de Cajal, demostrando la individualidad de las células nerviosas y su relación mediante contactos entre ellas, la sinapsis, condicionó el estudio del sistema nervioso, durante casi cien años, en términos de sus unidades elementales y de los circuitos que formaban, utilizando en gran parte técnicas electrofisiológicas.

En el momento actual los científicos discuten a nivel molecular, habiendo llegado a la convicción de que la biología celular y molecular son cruciales para el progreso de la Neurociencia. El marco rígido de circuitos y conexiones neuronales que dominaba el pensamiento de los neurocientíficos ha dado paso al convencimiento de que las funciones cerebrales son la consecuencia de la actividad de las moléculas de las membranas, somas, dendritas y terminales axónicas de cada neurona, lo cual les confiere una plasticidad especialmente relevante durante el desarrollo del sistema nervioso.

Mantener actualizada la información acumulativa que suponen los vertiginosos avances que se están logrando en la Neurociencia nos plantea, por un lado, si ello debe hacerse por un solo autor o por varios especialistas de cada campo y, por otro, la pertinencia de editar en español un libro de Neurofisiología.

Es evidente que la publicación de un Tratado exhaustivo de Neurofisiología cumple sus objetivos con la colaboración de varios autores que expongan el estado actual de conocimientos en el tema de su especialización, pero puede tener el inconveniente de hipertrófiar la información procedente del propio autor o de escuelas afines de investigación y también, a veces, de que la coordinación y equilibrio entre los distintos temas deje mucho por desear. Por otra parte, dados los avances rápidos que se producen en el campo de la Neurociencia, la información que llega a los estudiosos de habla española suele ser obsoleta, ya que utilizan libros traducidos al español con más de dos años de retraso sobre la edición original anglosajona.

Sin embargo, para la redacción de un Manual de enseñanza, parece más indicada la intervención de un solo autor que conozca la formación de los estudiantes a quienes va dirigido y tenga experiencia pedagógica moderna. El Manual de Neurofisiología del profesor Daniel Cardinali, escrito con coherencia, equilibrio y con amplia información actualizada, como corresponde a sus varios años de enseñanza de la Neurofisiología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, ha de ser de gran utilidad para los estudiantes en período de formación universitaria y también, como primer eslabón para aquellos que deseen ulteriormente profundizar en el estudio de la Neurociencia, a cuyo fin incluye en cada capítulo referencias bibliográficas muy bien seleccionadas.

ANTONIO GALLEG  
*Universidad Complutense. Madrid*



# *Introducción*

---

Una de las últimas fronteras de la Fisiología, quizá el mayor desafío que haya enfrentado el conocimiento humano, es comprender y explicar las bases biológicas de la cognición, es decir, cómo percibimos, actuamos, aprendemos y recordamos. En este *Manual de Neurofisiología* analizaremos en forma resumida las reglas que vinculan la anatomía y fisiología del cerebro con la percepción, movimiento y cognición, la manera como se llega a estas reglas examinando tanto la función de las células nerviosas individuales como la del cerebro en conjunto (es decir, como entidad que trasciende las sumas de sus partes), y la forma en que los componentes genéticos y factores ambientales modifican conductas específicas del sistema nervioso.

La concepción filosófica clave en las Neurociencias contemporáneas es que toda conducta constituye la exteriorización de la función de grupos neuronales potencialmente identificables. La actividad mental resulta así un conjunto de funciones realizadas por el sistema nervioso central (SNC). Esta actividad es origen, no sólo de funciones motoras más o menos complejas como el caminar o sonreír, sino también de funciones más elaboradas, como los sentimientos, el aprendizaje o la vida psíquica en general. Como corolario, las alteraciones del afecto o de la cognición que caracterizan a las neurosis y psicosis deben resultar necesariamente de alteraciones en la función de conjuntos identificables de neuronas cerebrales.

La información provista por los receptores especializados periféricos, en inmediata conexión con el medio ambiente, es analizada por el SNC, descompuesta en componentes que son base de las distintas percepciones, almacenándose algunas de estas percepciones en la memoria. El cerebro también contiene infinidad de programas motores para la coordinación de los posibles movimientos de múltiples grupos musculares corporales. Las funciones citadas son realizadas por neuronas, y coordinadas mediante las conexiones entre ellas, o "sinapsis".

El cerebro humano adulto contiene aproximadamente  $10^{11}$  neuronas, y por su forma se han caracterizado entre 1.000 y 10.000 tipos neuronales diferentes. Un descubrimiento clave para el entendimiento de la función neuronal ha sido el verificar que células con las mismas propiedades básicas son, sin embargo, capaces de producir acciones muy distintas, debido a que están conectadas entre sí y con la periferia de diferentes formas. Es decir, la combinación de unos pocos principios elementales de organización dan lugar a una extrema complejidad. Estos principios están relacionados con los siguientes aspectos:

- Cómo las neuronas producen sus señales típicas.
- La forma en que las neuronas se conectan.
- La relación de estas conexiones neuronales con conductas específicas.
- La forma en que las neuronas y sus conexiones se modifican por la experiencia.

Estos temas serán analizados de forma progresiva en esta obra. A continuación se enumeran algunos libros generales de consulta para completar la información básica provista por el *Manual de Neurofisiología*.

## **LIBROS DE TEXTO GENERALES**

- Berne, R.M.; Levy, M.N. *Fisiología*, Editorial Panamericana, Buenos Aires 1986.  
Berne, R.M.; Levy, M.N. *Principles of Physiology*, The C.V. Mosby Co., St. Louis. 1990.  
Carpenter,M.B., Sutin,J. *Human Neuroanatomy*, 8a. edición, Williams Wilkins, Baltimore, 1983.  
Cingolani, H.E.; Houssay, A.H. *Fisiología Humana*. Tomo 4 Neurofisiología, El Ateneo, Buenos Aires, 1989.  
Cooper J.R., Bloom F.E., Roth R.H. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology* 5a. edición, Oxford University Press, N.York, 1986.  
Ganong ,W.F. *Review of Medical Physiology*, 14a edición, Appleton-Lange, Norwalk, 1989.  
Guyton, A.C. *Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso. Neurociencia Básica*. Panamericana, Buenos Aires, 1989.  
Kandel,E.R.; SchwartzJ.H. *Principles of Neural Sciences*, 2a edición, Elsevier, N.York, 1985.  
Schauf, C.L.; Moffett, D.F.; Moffett, S.B. *Human Physiology*, Foundations & Frontiers, Times Mirror/Mosby College Publ., St. Louis. 1990.  
Shepherd,G.M. *Neurobiology*, 2a edición, Oxford University Press, N.York, 1988.

# *Biología de las células nerviosas*

## 1.1 NEURONAS

En una neurona típica pueden identificarse morfológicamente cuatro regiones:

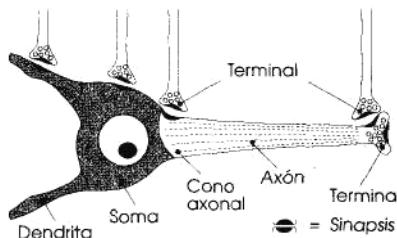
- a) El *cuerpo celular*, llamado también *soma* o *pericarion*.
- b) Las *dendritas*.
- c) El *axón*.
- d) Los *terminales axónicos* o *sinápticos* (Fig. 1.1).

La función de las neuronas es la generación de señales eléctricas, y en esta actividad cada una de las partes señaladas tiene un papel específico.

El *cuerpo celular* constituye el centro metabólico de la neurona y contiene tres organelas fundamentales:

- El *núcleo celular*, que en las neuronas, a diferencia de otras células, es de gran tamaño.
- El *retículo endoplásmico*, donde se sintetizan las proteínas de membrana y secretorias.
- El *aparato de Golgi*, donde se realiza el procesado de los componentes de membrana y secretorios.

Las *dendritas* son arborizaciones del cuerpo celular que desempeñan el papel de principal zona receptora para la neurona.



**Figura 1.1** Neurona típica con las sinapsis que recibe. De izquierda a derecha: axodendrítica, axosomática, axoaxónica proximal y axoaxónica distal (esta última es en general inhibitoria mediando la inhibición presináptica).

El *axón*, proceso tubular que puede alcanzar distancias considerables, actúa como la unidad conductiva de la neurona. Cuando los axones son gruesos están rodeados de una vaina aislante, la *mielina*, provista por las células de Schwann en la periferia y por la oligodendroglia en el SNC. La vaina de mielina es esencial para la conducción de alta velocidad, y se halla interrumpida a intervalos regulares por los *nodos de Ranvier*.

Los *terminales axónicos* o *sinápticos* constituyen los elementos de transmisión de la neurona. A través de ellos, una neurona contacta y transmite información a la zona receptiva de otra neurona, o de una célula efectora (p. ej., muscular). La zona de contacto se llama *sinapsis*. Cuando se trata de una neurona, la zona post-sináptica se ubica comúnmente en las dendritas y, menos frecuentemente, en el cuerpo neuronal o en las porciones iniciales o finales del axón. En promedio, existen unos  $10^{15}$  contactos sinápticos en el cerebro humano adulto (es decir, unas 10.000 terminaciones sinápticas por neurona, aunque el número de estas terminaciones varía notablemente de un tipo neuronal a otro).

Según el número de procesos originados en el cuerpo neuronal, las neuronas se clasifican en tres grupos:

- a) *Unipolares.*
- b) *Bipolares.*
- c) *Multipolares.*

Las *neuronas unipolares* son características de los invertebrados y presentan un único proceso primario que da origen a varias ramas. Estas ramas desempeñan las funciones de axones o dendritas. En los mamíferos, la neurona sensorial primaria de los ganglios de las raíces dorsales es una variante de la neurona unipolar, llamada *seudounipolar*.

Las *neuronas bipolares* tienen un soma ovoide que da origen a dos procesos: uno periférico o dendrítico, y otro central o axonal. Las células bipolares de la retina son un ejemplo de esta clase de neuronas.

Las *neuronas multipolares* son el tipo predominante en el SNC de los mamíferos. Presentan arborizaciones dendríticas y, en general, un solo axón; las arborizaciones dendríticas puedenemerger en todas las direcciones del cuerpo axonal. Son

ejemplos de neuronas multipolares las células piramidales de la corteza cerebral, las motoneuronas espinales y las células de Purkinje del cerebelo.

Según la *longitud del axón*, indicativa de la función que desempeñan, se distinguen dos tipos de neuronas:

- *Neuronas de axón largo*, o de tipo *Golgi I*, que median la información entre regiones cerebrales (p. ej., neuronas piramidales de proyección de la corteza cerebral), o que proveen un tono basal de excitación a amplias áreas cerebrales (p. ej., neuronas monoaminérgicas del tronco encefálico). La diferencia entre estos dos subgrupos de neuronas Golgi I es el grado de ramificación del axón. En las neuronas de proyección, las ramificaciones se limitan a pocas zonas cerebrales, mientras que en las neuronas monoaminérgicas presentan una profusa arborización "en telaraña", conectando con numerosas áreas cerebrales.
- *Neuronas de axón corto*, o de tipo *Golgi II*, que cumplen la función de interneuronas en circuitos locales.

## 1.2 CÉLULAS DE LA GLIA

El tipo celular más abundante en el SNC esta constituido por las células de la *glía*. Su número excede 10-50 veces el de las neuronas y carecen de la propiedad de generar activamente señales eléctricas. Las células gliales ejercen:

- Una *función de soporte*, semejante al papel del tejido conectivo en otros órganos.
- *ha función de remoción* de productos de desecho del metabolismo neuronal, o de restos celulares después de la lesión o muerte celular.
- La provisión de *vaina de mielina*.
- Una *función de buffer espacial de K<sup>+</sup>* y de *captación de neurotransmisores* (p. ej., GABA).
- Una *función de guía para la migración neuronal* durante el desarrollo.
- Una *función de nutrición neuronal*.

Las células gliales se dividen en los siguientes grupos:

- a) *Macrogliia*, que comprende a los astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann y ependimocitos.
- b) *Microglia*. La macroglia es de origen ectodérmico, mientras que la microglia comprende fagocitos, que son parte del sistema inmune.

Los *astrocitos* ejercen las funciones gliales arriba mencionadas, salvo la de proveer la vaina de mielina, que es específica de la *oligodendroglia* en el SNC y de la *célula de Schwann* en la periferia.

La actividad neuronal, con la consiguiente acumulación de  $K^+$  en el espacio extracelular, produce la despolarización de las células gliales. Al ser la membrana celular de la célula glial permeable en forma exclusiva al  $K^+$ , este catión es captado con facilidad por los astrocitos impidiéndose una acumulación que resultaría peligrosa para la función neuronal (función de *buffer espacial de K<sup>+</sup>*).

### **1.3 LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO. BARRERAS HEMATOENCEFALICA Y HEMATOCEFALORRAQUIDEA**

Además de la masa cerebral (unos 1.400 gramos), la cavidad craneana contiene aproximadamente 75 ml de sangre y 75 ml de *líquido cefalorraquídeo (LCR)*. La función hidrostática del LCR es transcendente: su presencia permite la flotación del cerebro, reduciéndose así el peso efectivo a unos 50 gramos y sirviendo de amortiguación ante traumatismos craneanos. Nos ocuparemos en esta sección de describir la fisiología del LCR, de gran importancia funcional y diagnóstica en el SNC.

La mayor parte del LCR se encuentra en los ventrículos cerebrales, donde se forma tanto por secreción desde el *plexo coroideo* (70%) como a partir de los *capilares cerebrales* (30%); en este último caso el LCR llega a las cavidades ventriculares desde el espacio intersticial cerebral. El LCR fluye desde los ventrículos laterales, y a través del agujero de Monro, hacia el III ventrículo y, por el acueducto de Silvio, hacia el IV ventrículo. Desde el IV ventrículo el LCR alcanza el espacio subaracnoidal por el foramen de Magendie.

Dentro del *espacio subaracnoidal* el LCR se distribuye tanto hacia abajo por el canal vertebral, como hacia arriba por la convexidad cerebral. Debido a que el espacio subaracnoidal acompaña a los vasos cerebrales por trayectos prolongados dentro del parénquima cerebral (constituyendo los *espacios de Virchow-Robin*), existe fácil pasaje de solutos desde el tejido cerebral hasta el espacio subaracnoidal y, desde aquí, a los ventrículos cerebrales.

La reabsorción del LCR se realiza en las *vellosidades subaracnoidales*, que funcionan como "válvulas" unidireccionales del flujo. La velocidad de formación y de reabsorción del LCR es de unos 500 ml/día.

Si bien la composición del LCR es, en términos generales, semejante a un ultrafiltrado del plasma, existen ciertas diferencias que indican que el LCR se forma en los plexos coroideos tanto por un mecanismo de filtración como por secreción activa. Normalmente, existe equilibrio osmótico entre el LCR y el plasma.

Hay también similitud en la composición del LCR y del líquido extracelular del sistema nervioso. Este hecho indica la existencia de un fácil intercambio entre ambos compartimentos. Por el contrario, tanto el LCR como el intersticio cerebral están aislados de la circulación general por dos barreras funcionales:

- La *barrera hematoencefálica*, que impide el libre pasaje de sustancias desde los capilares cerebrales al espacio extracelular del tejido nervioso.

- La *barrera hematocefalorraquídea*, que afecta al libre pasaje de substancias desde los capilares coroideos al LCR.

El término *barrera hematoencefálica* fue introducido por Ehrlich en el siglo pasado para denominar al fenómeno por el que una amplia gama de compuestos circulantes son excluidos del SNC y no penetran en él. Existen dos razones fundamentales para esta exclusión:

- Las características *morfológicas y funcionales* de los *capilares cerebrales*.
- Las características *físicoquímicas* de la substancia que ha de transferirse.

En los capilares cerebrales pueden distinguirse *tres aspectos diferenciales* que le dan identidad en relación a otros capilares del organismo:

- El endotelio presenta *uniones estrechas* ("tight-junctions"), las que no existen en los capilares sistémicos, y tiene muy pocas vesículas pinocíticas.
- Las células endoteliales de los capilares cerebrales presentan *numerosas mitocondrias*, lo que indica la existencia de activos procesos de transporte. En efecto, bioquímicamente pueden demostrarse varios *mecanismos de transporte* mediados por "carriers" específicos, los que en muchos casos están asociados a la bomba Na/K-ATPasa. Esta constituye una verdadera *barrera enzimática*.
- Las células endoteliales de los capilares cerebrales están *rodeadas* (aunque no en forma total) por *células guiales*.

En realidad, los capilares cerebrales se comportan más como *órganos secretorios* que como barreras de filtración.

En el SNC existen ciertas zonas (*órganos circunventriculares*) donde la barrera hematoencefálica es inexistente, debido a que los capilares carecen de las propiedades antedichas. Estas zonas son verdaderas "ventanas" del SNC, que cumplen funciones quimiorreceptoras y de recepción hormonal, y que en su mayoría están especializadas en la neurosecreción. Los *órganos circunventriculares* son:

- 1) La eminencia media del hipotálamo.
- 2) La glándula pineal.
- 3) El órgano vasculoso de la lámina terminal.
- 4) El área postrema.
- 5) El órgano subcomisural.
- 6) El órgano subfornical.
- 7) La neurohipófisis.

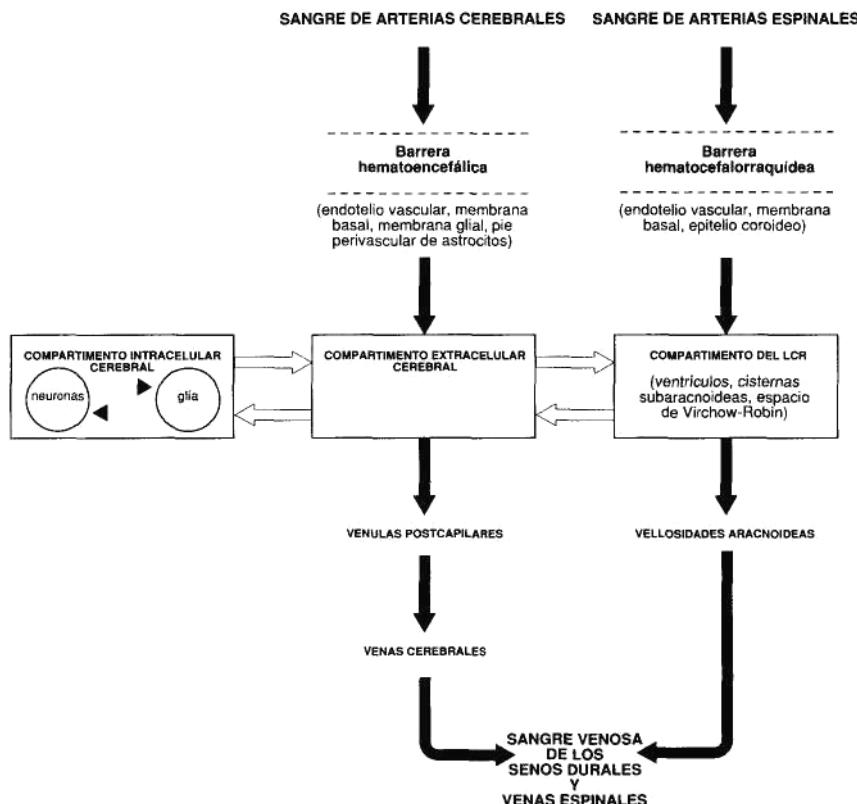
La *naturaleza del compuesto que atraviesa la barrera hematoencefálica* es también importante para su transferencia. Entre las *características físicquímicas* requeridas para el pasaje de compuestos a través de la barrera hematoencefálica, deben mencionarse como importantes las siguientes:

- a) *Bajo peso molecular.*
- b) *Liposolubilidad.*

Las proteínas prácticamente no atraviesan la barrera hematoencefálica, mientras que entre los compuestos de bajo peso molecular, los hidrosolubles la atraviesan mucho más lentamente que los liposolubles.

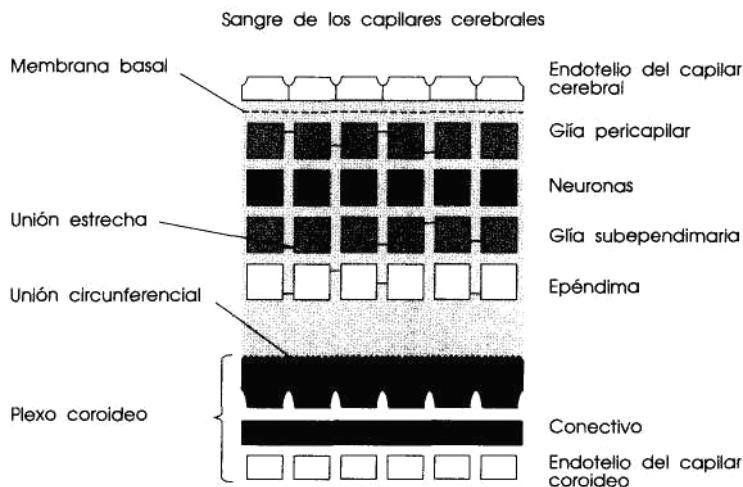
Hemos definido la *barrera hematocefalorraquídea* como aquella que afecta el pasaje de substancias desde los capilares coroideos al LCR. A diferencia de los capilares cerebrales, los *capilares del plexo coroideo* presentan numerosas fenestraciones, y por lo tanto su endotelio no impide la difusión de substancias desde la sangre al LCR. La *barrera hematocefalorraquídea* se ubica principalmente en el sello circunferencial establecido entre las *células del epitelio coroideo*. En la Fig. 1.2 se resumen las relaciones estructurales y funcionales de ambas barreras, hematoencefálica y hematocefalorraquídea.

¿Cuál es el sitio exacto, entre los distintos componentes de estas barreras, en el que se ejerce la función reguladora de la transferencia de substancias? Si bien, como ya hemos mencionado, hay zonas identificables como barreras predominantes



**Figura 1.2** Relaciones funcionales entre los distintos elementos que componen la barrera hematoencefálica y hematocefalorraquídea. Las flechas indican la dirección del flujo del LCR.

(el *endotelio vascular* para la barrera hematoencefálica; el *epitelio coroideo* para la barrera hematocefalorraquídea), es más exacto considerar a las barreras como la expresión de la *función conjunta de sus distintos componentes*, enumerados en la Fig. 1.2. Por ejemplo, en el caso de la barrera hematoencefálica, los astrocitos no forman una barrera tan continua como el endotelio vascular. Sin embargo, sería un error considerar que los astrocitos no participan activamente en el control de las substancias que llegan a las neuronas desde la circulación general. Las relaciones anatómicas entre estos componentes se esquematizan en la Fig. 1.3.



**Figura 1.3** Células participantes en el intercambio entre compartimentos cerebrales.

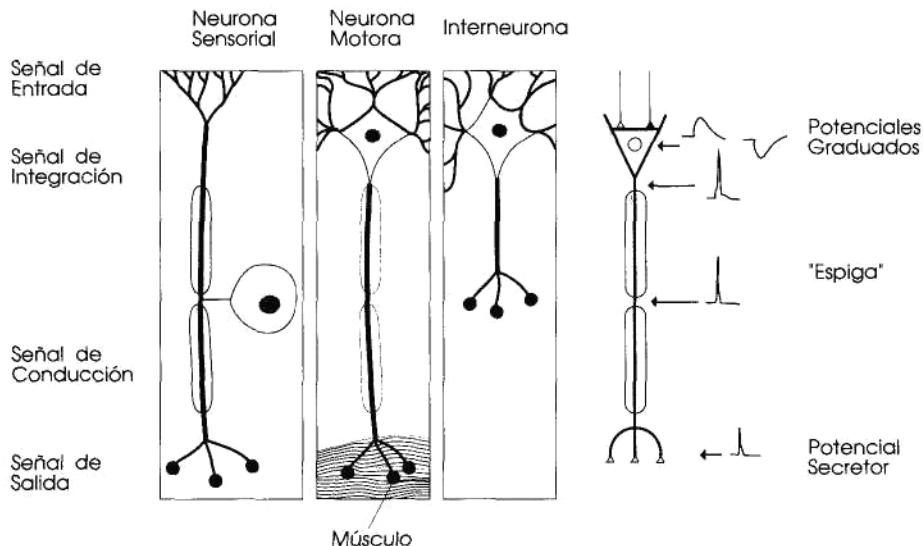
Las barreras hematoencefálica y hematocefalorraquídea no están plenamente establecidas en el momento del nacimiento. Esta es la razón por la cual ciertos metabolitos circulantes, que no son nocivos durante la vida adulta para la función neuronal, lo son en la edad perinatal. Un ejemplo típico lo da la bilirrubina, que cuando aumenta en el recién nacido por excesiva hemólisis (p. ej., incompatibilidad Rh) produce un cuadro de daño de los ganglios básales llamado "kernicterus". Ictericias aún más pronunciadas en el adulto no causan daño cerebral.

En conclusión, las barreras hematoencefálica y hematocefalorraquídea deben considerarse como *elementos funcionales de protección* de las células nerviosas. Su alteración, presente en diversas patologías cerebrales, conlleva graves daños para la función neuronal.

## 1.4 SEÑALES NEURALES

Las señales neurales dependen de las propiedades eléctricas de la membrana celular. En forma general, y dependiendo de la región neuronal examinada, las neuronas presentan un *potencial de reposo* y cuatro tipos de señales eléctricas:

- 1) Señal de entrada.
- 2) Señal de integración.
- 3) Señal de conducción.
- 4) Señal de salida o de secreción (Fig. 1.4).



**Figura 1.4** Las distintas señales de recepción, integración, conducción y secreción en neuronas sensoriales, motoras e interneuronas. A la derecha, los distintos potenciales encontrados en cada segmento; nótese que en la zona de integración (cono axonal) el potencial de acción se dispara cuando la suma de PEPS y PIPS supera el valor umbral.

El *potencial de reposo* resulta, como en toda célula del organismo, de la separación de cargas eléctricas a través de la membrana celular semipermeable. En las neuronas es de aproximadamente -60 a -70 mV, siendo el interior neuronal negativo. Los valores del potencial de reposo en distintas células del organismo varían entre -40 y -75 mV, con excepción del músculo esquelético, donde alcanza -90 mV. Cuando el potencial de reposo de la membrana se hace más negativo que en reposo, es decir, cuando aumenta, se habla de *hiperpolarización*. Por el contrario, una reducción en el potencial de membrana, p. ej. de -70 a -40 mV, es llamada *despolarización*. La hiperpolarización hace a la neurona menos excitable, mientras que la despolarización la transforma en más excitable.

La *señal de entrada* comprende dos variantes, según se trate de la superficie receptora de las neuronas sensoriales o de la superficie dendrítica o somática de las neuronas centrales. En los receptores sensoriales, el cambio de potencial es denominado *potencial receptor o generador*; en dendritas o soma neuronal, se le llama *potencial sináptico*. Ambos potenciales son de naturaleza local, graduados y de propagación pasiva o electrotónica; disminuyen progresivamente en intensidad, y no se detectan más allá de 1 ó 2 mm. del sitio de origen. Su amplitud es de 0.1 a 5 mV,

excepto en casos particulares como la placa motora (Capítulo 3) o las sinapsis de la fibras trepadoras con células de Purkinje del cerebelo (Capítulo 11).

Los *potenciales receptores o generadores* se detectan en los receptores sensoriales y son, en sus distintas variantes, una representación analógica del estímulo. Pueden ser hiperpolarizantes (inhibitorios) o despolarizantes (excitatorios).

Los *potenciales sinápticos* son el medio por el cual una neurona puede modificar el potencial de membrana de las células con las cuales está conectada. Para ello, la neurona presináptica libera un *transmisor químico* o, con mucha menor frecuencia, la transmisión se realiza por un *mecanismo eléctrico*. En la transmisión química, el neurotransmisor interactúa con receptores ubicados en la superficie de la membrana postsináptica dando lugar a la generación del potencial sináptico, el que puede ser de tipo inhibitorio: *potencial inhibitorio postsináptico (PIPS)* (hiperpolarizante) o excitatorio: *potencial excitatorio postsináptico (PEPS)* (despolarizante). La duración de los potenciales sinápticos es variada (desde milisegundos a, en ciertos casos, segundos o minutos).

La *señal de integración* se observa en la "zona gatillo" de la membrana neuronal, donde los distintos potenciales locales, propagados electrotópicamente, se suman dando origen al potencial de acción. En general (aunque no siempre) la "zona gatillo" se ubica en el cono axonal. Esta zona se caracteriza por poseer una elevada concentración de canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  dependientes de voltaje, particularidad que la transforma en la porción de menor umbral de toda la membrana celular. Si la suma espacial y temporal de los potenciales sinápticos alcanza el umbral, se genera un potencial de acción; de allí que se llame "integrativa" a la señal producida.

La *señal de conducción* es el *potencial de acción*. Mientras que los potenciales sináptico o receptor se propagan pasivamente y disminuyen en amplitud con la distancia, el potencial de acción (o *potencial espiga*) tiene las siguientes propiedades:

- Se *propaga activamente* a lo largo del axón (o en ciertos casos, como las neuronas piramidales de la corteza cerebral, también por las dendritas).
- No disminuye su intensidad en función de la distancia.
- Es de naturaleza *todo o nada*.
- Es *semejante en todas las neuronas*, sea cual fuere la función que medie (sensorial, motora o de interneurona). La amplitud del potencial de acción es de unos 100 mV y dura 0,5-2 mseg.

La *señal de salida* se observa en los terminales sinápticos del axón, donde la despolarización produce la liberación de neurotransmisor (*sinapsis de tipo químico*) o perturba, debido a la aposición de membranas, el potencial de reposo de la neurona postsináptica (*sinapsis de tipo eléctrico*). En el caso de las sinapsis químicas, la liberación de transmisor depende de la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  e implica la generación de un potencial local, llamado *potencial secretor*, desencadenada por el potencial de acción. La entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  es proporcional a la intensidad del potencial secretor.

La distribución de canales dependientes de voltaje arriba señalada (de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en el axón; de  $\text{Ca}^{2+}$  en el terminal neural) no debe tomarse como absoluta. En las *dendritas* coexisten los tres tipos de *canales voltaje-dependientes* en regiones intersinápticas de la membrana celular; están también presentes los *canales regulados por transmisor*, característicos de la región sináptica. Esta coexistencia de canales define el perfil de descarga típico de cada neurona (ver Capítulo 3).

## 1.5 BIOLOGÍA CELULAR DE LA NEURONA

Hemos mencionado que las formas neuronales son extremadamente variadas (unas 10.000). Esta diversidad citológica es el resultado del proceso embriológico conocido por el nombre de diferenciación. Cada célula diferenciada sintetiza sólo ciertas macromoléculas (enzimas, proteínas estructurales, componentes de membrana, productos de secreción), es decir, utiliza sólo una porción del material genético que contiene. En cierta manera, cada célula diferenciada es el conjunto de macromoléculas que expresa. Muchos componentes de las neuronas son comunes a otras células y, por lo tanto, no son específicos. Otros componentes se encuentran sólo en las neuronas, o únicamente en ciertos grupos neuronales, y son entonces específicos. Es decir, cada neurona comprende un *conjunto de macromoléculas específicas y no específicas*.

Como ejemplo de lo antedicho mencionemos algunas diferencias y semejanzas entre los dos componentes neuronales del reflejo miotáctico, cuya función analizaremos en detalle en el Capítulo 9. El reflejo miotáctico está mediado por una neurona sensorial primaria aferente (la), con su soma ubicado en los ganglios de las raíces dorsales, y dos prolongaciones, una periférica que termina en el huso muscular del músculo esquelético, y una central hacia la médula espinal. El segundo componente neuronal de este reflejo es la motoneurona ubicada en el asta anterior de la médula espinal, y sobre la cual hace sinapsis la prolongación central de la aferente primaria la.

La neurona sensorial primaria y la motoneurona difieren entre sí en:

- a) Su *forma* (seudounipolar en las aferentes primarias, multipolar en el caso de las motoneuronas).
- b) En el *tipo de receptor* presente en sus membranas celulares (sensible a la deformación celular producida por el estiramiento del músculo en las aferentes primarias, específicos para neurotransmisores como el glutamato, GABA y glicina en las motoneuronas).
- c) En el *transmisor* que emplean (glutamato para las aferentes primarias, acetilcolina para las motoneuronas).

Como semejanzas entre ambas neuronas pueden mencionarse, entre otras propiedades, las siguientes:

- a) Similares canales de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , dependientes de voltaje en la membrana neuronal.
- b) Tienen un idéntico mecanismo de *intercambio Na-K* (la bomba Na/K ATPasa).
- c) Ambos tipos de neuronas presentan axones envueltos por una *vaina de mielina*.

Analizaremos a continuación algunos aspectos de la *síntesis y distribución de las proteínas neuronales*. La fracción de material genético expresada por el sistema nervioso es la mayor del organismo. Se calcula que unas 200.000 secuencias distintas de ARN mensajero son expresadas en el cerebro, lo que constituye unas 10-20 veces más que lo observado en el hígado o riñón. Con excepción de algunas pocas proteínas codificadas por el genoma mitocondrial, estas especies de ARN mensajero tienen origen nuclear. Las neuronas sintetizan *tres clases de proteínas*:

- 1) Proteínas citoplasmáticas.
- 2) Proteínas mitocondriales.
- 3) Proteínas con destino membranal o de productos de secreción.

Las *proteínas citoplasmáticas* o citosólicas constituyen la fracción más importante y comprenden:

- Elementos fibrilares del *citoesqueleto* (neurofilamentos, tubulina y actina, los que, en conjunto, representan un 20% de las proteínas neuronales).
- *Enzimas del metabolismo intermedio*, que son proteínas sintetizadas en los polisomas libres y producidas en su forma final, con muy poco procesado posterior.

Las *proteínas mitocondriales* también se sintetizan en polisomas libres, con inserción posterior en la membrana mitocondrial. A este proceso se lo conoce con el nombre de *transferencia post-traduccional*.

Las *proteínas de membrana y secretorias* resultan de la acción de ARN mensajeros que forman polisomas asociados al retículo endoplasmático rugoso. La substancia de Nissl basófila, típica de las neuronas, es el resultado de la tinción de este ARN mensajero. La cadena peptídica comienza a sintetizarse por el N-terminal, existiendo una secuencia llamada *péptido señal*, de aproximadamente 20 aminoácidos y relativamente hidrofóbica, la que no se encuentra en la proteína madura. El péptido señal tiene una función específica: permite al polisoma unirse a la superficie citoplasmática de la membrana del retículo endoplasmático, deteniéndose la traducción del ARN mensajero durante este proceso. A continuación se libera el péptido señal y la traducción recomienza.

Dependiendo del destino final de la proteína, el péptido naciente:

- Se incorpora a porciones de la membrana del retículo endoplasmático que luego se transferirán, previo pasaje por el aparato de Golgi, a la membrana celular (*proteínas de membrana*).
- Se trasloca a la luz de las cisternas del retículo (*proteínas secretorias*).

En el caso de las proteínas secretorias, se produce durante este período un activo procesado del péptido original, que incluye ruptura de la proteína en fragmentos de menor peso molecular, glicosilación, sulfatación, etc. Estas modificaciones tienen lugar dentro de *vesículas*, las que por *transporte axoplasmático* son transferidas hacia la membrana celular.

## 1.6 TRANSPORTE AXOPLASMATICO

Las neuronas son *células secretorias*. Como las células endocrinas, en las cuales los gránulos de secreción se ensamblan en el aparato de Golgi, las neuronas presentan vesículas de almacenamiento del transmisor (*vesículas sinápticas*), también formadas en el sistema neuronal de membranas internas.

A diferencia de las células glandulares, la extrema *polarización de la neurona* hace que en muchos casos la distancia entre el cuerpo celular y los terminales sinápticos sea considerable. El tráfico de substancias entre el soma y los terminales o dendritas constituye el *transporte axoplasmático*. Existen dos tipos de transporte axoplasmático: a) *anterógrado*; b) *retrogrado*. Dentro del transporte axoplasmático anterógrado se distinguen los siguientes subgrupos: (I) *rápido*; (II) *lento*.

Esencialmente, todas las organelas celulares que contienen membranas se exportan desde el cuerpo celular por un proceso de *transporte axoplasmático anterógrado rápido*, de velocidad promedio 400 mm/día. Los principales componentes transportados por este proceso son las *vesículas sinápticas* y las *mitocondrias*.

Durante la exocitosis en los terminales neurales, las vesículas sinápticas se reciclan varias veces en el proceso de la neurotransmisión, y la membrana celular es renovada constantemente por nuevos componentes que llegan desde el soma neuronal. A fin de mantener un equilibrio entre los nuevos componentes de membrana que llegan y los que se reciclan en el terminal, estos últimos retornan en parte al cuerpo celular para su degradación o posterior reutilización. La velocidad de este *transporte axoplasmático retrogrado* es de unos 200 mm/día.

Además de la función de reciclado de vesículas y porciones de la membrana celular, el *transporte axoplasmático retrogrado* es utilizado para transferir al soma señales producidas en elementos celulares postsinápticos, como por ejemplo, el factor de crecimiento neural. Este péptido estimula el crecimiento de grupos neuronales durante el desarrollo embriológico del SNC. Asimismo, por *transporte axoplasmático retrogrado* penetran al SNC virus neurotrópicos como el agente del herpes, de la rabia y de la poliomielitis, así como toxinas (toxina tetánica).

El *transporte axoplasmático anterógrado lento* presenta dos componentes:

- a) Velocidad de 0.5-3 mm/día.
- b) Velocidad de 4-6 mm/día.

A través del *transporte axoplasmático anterógrado lento* viajan componentes citosólicos (elementos del *citoesqueleto* y *proteínas solubles*). El subtipo más lento comprende las proteínas que forman los neurofilamentos y las que constituyen los *microtúbulos* (tubulina  $\alpha$  y  $\beta$  y proteínas asociadas, MAPs, "microtubule-associated proteins"). El subtipo más rápido involucra a la *acuna* (que al polimerizarse da origen a los *microfilamentos*) y a la *clatrina* (proteína que recubre vesículas en reciclado en el extremo secretorio). Como puede apreciarse, los *tres componentes principales del citoesqueleto*: microtúbulos, neurofilamentos y microfilamentos son transportados a través del axón y dendritas por *transporte axoplasmático anterógrado lento*.

La forma de estudio de los distintos tipos de transporte axoplasmático consiste en la inyección de precursores radiactivos (p. ej., aminoácidos) en las cercanías del soma neuronal, y el seguimiento de las macromoléculas marcadas a lo largo del axón a distintos tiempos después de la inyección. Mediante este procedimiento se ha establecido que el *transporte axoplasmático anterógrado rápido*:

- a) Es dependiente de la fosforilación oxidativa.
- b) No es modificado por inhibidores de la síntesis de proteínas (una vez que el aminoácido radiactivo se ha incorporado).
- c) Se observa aún en axones desconectados del soma.

El *transporte axoplasmático anterógrado rápido* depende de uno o más de los filamentos que constituyen el citoesqueleto, es decir, la actina, la miosina y los microtúbulos. Los microtúbulos proveen un "riel" sobre el cual se mueven las partículas, y la traslocación, que es dependiente de energía, sería por deslizamiento de filamentos de actina y miosina, en forma semejante al proceso de contracción muscular (ver Capítulo 7).

Como hemos mencionado, los microtúbulos se componen de tubulina y proteínas asociadas (MAPs). Una de estas proteínas, la *quinesina*, está directamente vinculada con el transporte axoplasmático anterógrado rápido, produciendo, en presencia de ATP, la fuerza necesaria para el desplazamiento de las organelas. Otra proteína de características semejantes, la *dineína*, es la responsable del *transporte axoplasmático retrógrado*.

## 1.7 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Identificar morfológica y funcionalmente las cuatro regiones de una neurona y sus respectivos componentes.

- Conocer los dos tipos de clasificación morfológica de las neuronas según el número de procesos y la longitud del axón.
- Identificar cinco grupos mayoritarios de células gliales.
- Enumerar seis funciones de las células gliales.
- Describir el significado fisiológico, mecanismo de formación y mecanismo de reabsorción del LCR.
- Enumerar tres propiedades de los capilares cerebrales que le dan la naturaleza de barrera hematoencefálica.
- Nombrar tres áreas cerebrales ubicadas fuera de la barrera hematoencefálica.
- Describir dos características fisicoquímicas que afectan al pasaje de sustancias a través de las barreras hematoencefálica y hematocefalorraquídea.
- Describir en un esquema las relaciones entre los compartimentos intracelular cerebral, extracelular cerebral y del LCR, y la ubicación de las barreras hematoencefálica y hematocefalorraquídea.
- Localizar en un esquema de la neurona la señal eléctrica de reposo y las cuatro señales vinculadas a la recepción y transmisión de la información neural.
- Describir las propiedades básicas de estas cinco señales eléctricas.
- Enunciar el mecanismo de síntesis y destino intraneuronal de proteínas citoplasmáticas, mitocondriales, de membrana y exportables (de secreción).
- Describir la génesis de los tres tipos de transporte axoplasmático, sus velocidades relativas y su función neuronal.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bambing, J.R. The axonal cytoskeleton: stationary or moving matrix? *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 273.
- Bunge, M.B. The axonal cytoskeleton: its role in generating and maintaining cell form. *Trends in Neurosciences*. 1986, 9: 477.
- Davson, H., Welch, K.; Segal, M.B. *The Physiology and Physiopathology of the Cerebrospinal Fluid*, Churchill Livingstone, Londres, (1987).
- Gordon-Weeks, P.R. RNA transport in dendrites. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 342.
- Graeber, M.B., Streit, W.J. Perivascular microglia defined. *Trends in Neurosciences*. 1990, 13: 366.
- Hatten, M.E., Masón, C.A. Neuron-astroglia interactions in vitro and in vivo. *Trends in Neurosciences*. 1986, 9: 168.
- Iovanna, J., Dusetti, N.; Calvo, E.; Cardinali, D.P. Diurnal changes in actin mRNA levels and incorporation of S-methionine into actin in the rat hypothalamus. *Molecular and Cellular Neurobiology*. 1990, 10: 207.
- Perry, V.H., Gordon, S. Macrophages and microglial in the nervous system. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 342.
- Risaw, W. Differentiation of blood-brain endothelium. *News in Physiological Sciences* 1989, 14: 151.

- Schnapp, B.J., Reese, T.S. New developments in understanding rapid axonal transport. *Trends in Neurosciences*. 1986,9: 155.
- Tolbert, L.P., Oland, L.A. A role for glia in the development of organized neuropilar structures. *Trends in Neurosciences*. 1989,12: 70.
- Trimble, W.S., Scheller, R.H. Molecular biology of synaptic vesicle-associated proteins. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 241.
- Vallee, R.B., Shpetner, H.S.; Paschal, B.M. The role of dynein in retrograde axonal transport. *Trends in Neurosciences*. 1989,12: 66.



# *Generación y conducción de potenciales en el sistema nervioso*

## **2.1 POTENCIAL DE REPOSO EN LA NEURONA Y CÉLULA GLIAL**

El tráfico de información en el sistema nervioso está mediado por cambios eléctricos transitorios o *potenciales eléctricos*. Estas señales eléctricas fugaces comprenden:

- Potenciales *generadores* o *receptores*.
- Potenciales *sinápticos*.
- Potenciales de *acción*.
- Potenciales *secretores*.

Estas variantes constituyen modificaciones del *potencial de reposo*, por lo que analizaremos en primer término cómo se genera el potencial de reposo en las células del sistema nervioso.

Todas las neuronas, y en forma más general, todas las células del organismo, presentan una *membrana plasmática cargada eléctricamente*, debido a que una tenue nube de *aniones* y *cationes* se distribuye sobre la superficie interna y externa de la membrana. En una neurona o célula glial *en reposo* existe un exceso de cargas positivas en la proximidad de la cara exterior de la membrana celular, y un

exceso de cargas negativas en la proximidad de la cara interior de la membrana celular. Debido a sus propiedades de semipermeabilidad la membrana mantiene la separación de estas cargas.

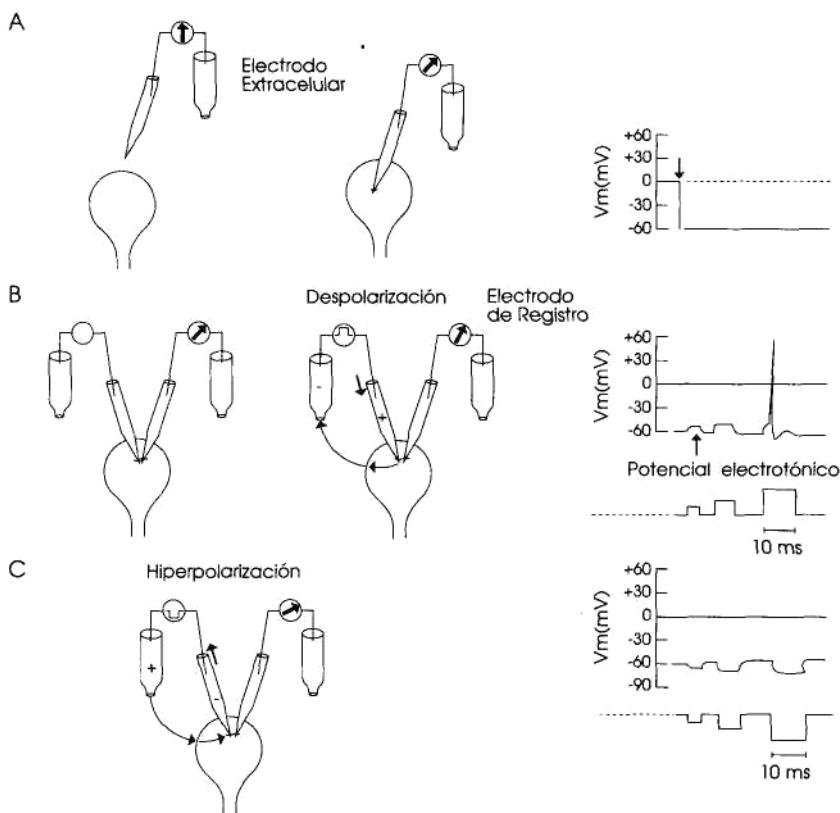
Dicha *separación de cargas* es la responsable del potencial de reposo de la membrana celular. En la mayoría de las neuronas, este potencial intracelular es de -60 a -70 mV, estableciéndose como 0 el potencial del líquido extracelular. En algunos tipos neuronales se observan otros valores del potencial de reposo, pudiendo variar entre -40 y -90 mV.

En forma general, se denomina *potencial de membrana (Vm)* a la diferencia de potencial entre el interior y exterior celular, tanto en reposo como en los distintos estados de activación neuronal. Es de destacar que sólo una *mínima fracción de las cargas intracelulares* está involucrada en la génesis del Vm. Así, por ejemplo, para cambiar en 10 mV el Vm, debe existir, por  $\mu\text{m}^2$  de superficie de membrana celular, un incremento de unas 600 cargas positivas en uno de los lados de la membrana, y un simultáneo incremento de 600 cargas negativas en el otro lado. Es decir, el Vm de reposo (-70 mV) se obtiene con un porcentaje muy pequeño ( $600 \times 7 = 4.200 \text{ cargas}/\mu\text{m}^2$ ) del número total de cargas, y salvo en una zona muy estrecha (de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  de espesor a ambos lados de la membrana), tanto el *interior celular como el líquido extracelular son electroneutros*, desapareciendo la separación de cargas y siendo el número de cargas positivas y negativas el mismo. Para registrar el potencial de membrana deben utilizarse dos electrodos, uno a cada lado de la membrana celular, como se muestra en la Fig. 2.1.

La señal generada por cada uno de los electrodos de la Fig. 2.1 es amplificada y con ella se alimenta un osciloscopio, el que muestra la amplitud del potencial de membrana por la deflexión del haz de electrones en el plano vertical. Cuando ambos electrodos se encuentran en el exterior celular, no hay registro de corriente. Tan pronto se atraviesa con un microelectrodo la membrana celular, se registra una deflexión de -60 a -70 mV; éste es el valor del *Vm en reposo* (Fig. 2.1).

Una neurona puede ser despolarizada o hiperpolarizada en forma gradual mediante el 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* está 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 produce 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 electodo extracelular (Fig. 2.1).

Esta nueva situación reduce 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. Es de notar 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.



**Figura 2.1** Cambios inducidos en el potencial de membrana ( $V_m$ ) neuronal.  
 A: la introducción de un electrodo detecta el  $V_m$  de reposo (-60 mV). B: Cuando se inyectan, a través de un segundo par de electrodos, cargas positivas en ondas cuadradas, la separación de cargas entre el interior y exterior de la célula disminuye y la célula se despolariza; al alcanzar este potencial electrónico despolarizante el umbral para la respuesta "todo o nada" (potencial de acción) ésta se dispara. C: La extracción de cargas positivas de la neurona (electrodo intracelular negativo) aumenta la separación de cargas y la célula se hiperpolariza; nótese que la respuesta hiperpolarizante es en todos los casos proporcional al estímulo aplicado, a diferencia de la despolarizante que se hace "todo o nada" al alcanzar el umbral del potencial de acción. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

Cuando la variación de  $V_m$  alcanza unos +15 mV (p. ej., de -70 a -55 mV), la respuesta que aparece es cualitativamente distinta: el *potencial de acción* (Fig. 2.1). Al valor de potencial de membrana en el cual se genera el potencial de acción se le llama "*umbral*".

Si ahora invertimos la operación del generador de corriente de tal manera 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 produce una *hiperpolarización* (Fig. 2.1). 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 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*", el *potencial de acción*. Como hemos mencionado, éste se dispara cuando la despolarización alcanza un umbral de unos 15 mV.

Analizaremos a continuación las *propiedades de la membrana* que dan origen al potencial de reposo, que permitirán comprender cómo se originan los potenciales sinápticos, generadores, secretores y de acción.

En la Tabla 2.1 se muestra la concentración intra- y extracelular de los principales iones en el SNC. Como puede apreciarse, no existe ion alguno que esté en igual concentración dentro y fuera de la célula. Los datos de la Tabla 2.1 plantean dos preguntas:

- ¿Cómo se genera esta desigual distribución de iones a uno y otro lado de la membrana?
- ¿Cómo se previene la disipación de los gradientes de concentración iónica formados?

**TABLA 2.1** Concentración milimolar de iones en el SNC

| Ion               | mM plasma | mM extracel | mM intracel |
|-------------------|-----------|-------------|-------------|
| Na <sup>+</sup>   | 150       | 150         | 12          |
| K <sup>+</sup>    | 5         | 2,7         | 140         |
| Cl <sup>-</sup>   | 130       | 110         | 12          |
| Ca <sup>2+</sup>  | 1,2       | 1,2         | 0,00001     |
| Aniones orgánicos | 10        | 1           | 130         |

Para la contestación de parte de estos interrogantes se recomienda la consulta de los tratados de Biofísica correspondientes. Analizaremos aquí la génesis del V<sub>m</sub> en los dos elementos celulares principales del sistema nervioso, las neuronas y las células gliales.

En las *células gliales* la membrana celular es selectivamente permeable al K<sup>+</sup>. En las *neuronas*, existe también permeabilidad al Na<sup>+</sup> y al Cl<sup>-</sup>, y en mucho menor grado, al Ca<sup>2+</sup>. Esta difusión, como la de otros iones, se da a través de zonas específicas restringidas de la membrana celular, llamadas "*poros*" o "*canales*", y constituidas por proteínas que atraviesan la doble capa lipídica una o varias veces,

sirviendo de pasajes hidrofilicos 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:

- a) Gradiente de concentración.
- b) Gradiente eléctrico.

En la *célula glial*, permeable sólo al K<sup>+</sup>, este catión tiende a salir por gradiente de concentración (véase la Tabla 2.1), pero es retenido eléctricamente por la presencia de aniones no difusibles en el interior celular. La relación de estas fuerzas está descrita por la *ecuación de Nernst*:

$$E_K = (RT/ZF) \times \ln ([K^+e] / [K^+i])$$

donde:

- $E_K$  es el potencial de equilibrio del K<sup>+</sup>, 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.
- $[K^+i]$  y  $[K^+e]$  son las concentraciones del ion en el líquido intra- y extracelular, respectivamente.

El valor del Vm para las células gliales es de -75 mV, y coincide con el valor calculado por la ecuación de Nernst para el K<sup>+</sup>. En una célula de este tipo no hay gasto de energía para mantener los gradientes iónicos, ya que *el flujo neto del único ion difusible, el K<sup>+</sup>, es 0 en el valor del Vm*. Una vez que los gradientes iónicos se establecen se mantienen indefinidamente.

La situación en las *neuronas* es diferente. Aquí la membrana celular es permeable no sólo al K<sup>+</sup> sino también a otros iones, como el Na<sup>+</sup> y el Cl<sup>-</sup>. Por ejemplo, si se aplica la ecuación de Nernst a los valores de Na<sup>+</sup> de la Tabla 2.1, el E<sub>Na</sub> obtenido es de +55 mV. Es decir, que para un Vm en reposo de -60 mV el Na<sup>+</sup> está a 105 mV de su equilibrio, por lo que existe una poderosa fuerza electroquímica que tiende a hacer entrar al Na<sup>+</sup> por los pocos canales pasivos disponibles en reposo. Este influjo de Na<sup>+</sup> despolariza en sólo algunos mV la neurona, debido a que:

- a) La membrana en reposo es muy poco permeable al Na<sup>+</sup>.
- b) Existe un eflujo de K<sup>+</sup> que equilibra el influjo de Na<sup>+</sup> a un Vm= -60 mV.

Si esta situación permaneciera indefinidamente, los gradientes iónicos de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> de la neurona tenderían a disiparse, ya que el Na<sup>+</sup> entra, y el K<sup>+</sup> sale de la célula. La *bomba Na/K ATPasa* previene la desaparición de dichos gradientes al in-

tercambiar, con consumo de energía, tres átomos de  $\text{Na}^+$  del interior celular por dos átomos de  $\text{K}^+$  del exterior celular. Este mecanismo, que como puede apreciarse, no es electroneutro, tiene dos consecuencias:

- Restaura los gradientes iónicos.
- Contribuye a producir una electronegatividad mayor en algunos mV a la que debiera esperarse de la mera 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  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  están *balanceados*. El sistema está en un estado de equilibrio, logrado mediante *consumo de energía* por la bomba  $\text{Na}/\text{K}$  ATPasa.

En cuanto al  $\text{Cl}^-$ , su difusión es generalmente pasiva y su  $E_{\text{Cl}}$  se fija en el valor del  $V_m$ . Esto es válido para la célula muscular y ciertos grupos neuronales. Sin embargo, en otras neuronas, una bomba extrae  $\text{Cl}^-$  manteniendo la  $[\text{Cl}^-]_i$  por debajo del valor que le correspondería en equilibrio. En este caso, un aumento de la permeabilidad al  $\text{Cl}^-$ , como la producida por el neurotrasmisor inhibitorio GABA, induce *hiperpolarización* por entrada de cargas negativas que siguen el gradiente de concentración del  $\text{Cl}^-$  (mayor concentración externa que interna) (Tabla 2.1). En otras neuronas, existe un mecanismo de intercambio  $\text{Cl}^-/\text{CO}_3\text{H}^-$ , que mantiene la  $[\text{Cl}^-]_i$  por arriba del valor resultante de la distribución pasiva de cargas. En este caso, el aumento de la permeabilidad al  $\text{Cl}^-$  produce *despolarización* por salida del  $\text{Cl}^-$  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.

Hemos mencionado más arriba que cuando la despolarización producida por la entrada de  $\text{Na}^+$  alcanza unos 15 mV se dispara el *potencial de acción*. Esto se debe a la apertura de un nuevo tipo de canal de  $\text{Na}^+$  (*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  $\text{Na}^+$  voltaje-dependientes se abren. A este fenómeno se le llama *ciclo regenerativo* o de *feedback positivo* de los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje. Se produce un cambio *todo o nada* del  $V_m$  que tiende a alcanzar el valor del  $E_{\text{Na}}$  (+55mV). Sin embargo, el eflujo de  $\text{K}^+$  que continúa durante la primera fase del potencial de acción, la entrada de  $\text{Cl}^-$  por electropositividad del interior celular, y la apertura de canales de  $\text{K}^-$  voltaje-dependientes durante la segunda fase de repolarización del potencial de acción, impiden que el potencial intracelular alcance más allá de +35 mV.

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

Cuando el  $V_m$  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  $V_m$  en forma proporcional

a su concentración dentro y fuera de la célula, y a la permeabilidad de la membrana (P) para el ion. La *ecuación de Goldman* define estas relaciones:

$$Vm = (RT/F)X \ln \frac{P_K[K^+e] + P_{Na}[Na^+e] + P_{Cl}[Cl^-i]}{P_K[K^+i] + P_{Na}[Na^+i] + P_{Cl}[Cl^-e]}$$

Como puede apreciarse, cuanto mayor es la concentración de un ion y cuanto mayor es la permeabilidad de la membrana para ese ion, mayor será su contribución al  $V_m$ . En el caso extremo de permeabilidad excepcionalmente alta para un solo ion, la ecuación de Goldman se reduce a la ecuación de Nernst. Este es el caso analizado más arriba para el  $K^+$  en la célula glial.

En reposo, la relación entre permeabilidades es:

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0,05 : 0,45$$

Durante el potencial de acción, la misma relación es:

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 20 : 0,45$$

## 2.2 PROPIEDADES ELÉCTRICAS PASIVAS Y ACTIVAS DE LA NEURONA. CIRCUITO EQUIVALENTE

Como hemos visto, las neuronas generan señales eléctricas mediante la apertura o cierre de canales iónicos. Esta variación de la permeabilidad produce cambios en la difusión de iones que siguen los gradientes electroquímicos descritos por la ecuación de Goldman.

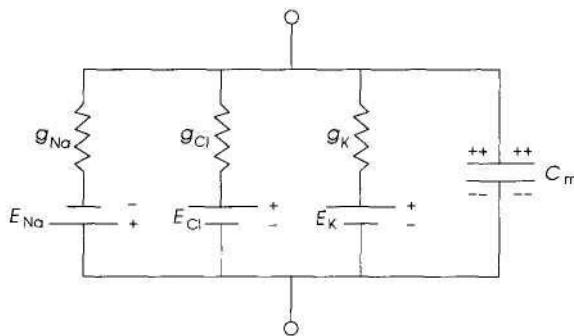
Aunque tanto los cambios en permeabilidad como la difusión de iones pueden ser medidos directamente mediante la utilización de isótopos radiactivos, el tiempo en que se desarrollan las señales neurales (mseg) impide en la mayoría de los casos la utilización de estas metodologías. Por el contrario, las técnicas electrofisiológicas, que miden las consecuencias de las modificaciones en la permeabilidad y difusión de iones, es decir, los flujos de corriente iónica y los cambios consecuentes del potencial de membrana, ofrecen el recurso adecuado para el análisis de las señales neurales.

Una ventaja adicional de la metodología electrofisiológica es que permite analizar las propiedades individuales de los canales de membrana. Un refinamiento metodológico reciente, el "*patch-clamp*", o método de registro de *porciones restringidas de la membrana celular*, ha significado una verdadera revolución, tanto en el campo de las Neurociencias como en el de la Fisiología Celular en general.

Analizaremos a continuación las bases elementales eléctricas para el análisis de las tres propiedades utilizadas por la neurona para generar señales:

- a) Presencia de *canales iónicos*.
- b) Existencia de *gradientes de concentración iónica*.
- c) Capacidad de almacenar *cargas eléctricas*.

En el modelo empleado, llamado *circuito equivalente*, estas tres propiedades fundamentales de la membrana son representadas en un circuito eléctrico simple, que consiste en *conductancias* (o su inversa, *resistencias*), *baterías* y *capacitores* (Fig. 2.2).



**Figura 2.2** Circuito equivalente de la neurona en que se muestran las baterías iónicas y sus conductancias así como la capacitancia ( $C$ ) de la membrana. Hacia arriba, el exterior celular; hacia abajo, el interior celular.

Este modelo tiene dos ventajas importantes. En primer lugar, permite una representación sencilla e intuitiva de cómo se generan las señales neurales. En segundo lugar, ofrece las bases para el entendimiento de métodos de aplicación clínica utilizados en el diagnóstico de la función neural y muscular (electroencefalografía, electromiografía, electrocardiografía). Se recomienda al lector analizar el circuito equivalente en conjunto con los temas de Biofísica correspondientes a bioelectricidad.

En el *modelo del circuito equivalente* se representan las propiedades eléctricas *pasivas* y *activas* de la membrana celular. Las *propiedades eléctricas pasivas* de la membrana son aquellas que no cambian durante la generación de señales. Ellas son:

- a) *Conductancia* (o su inversa, *resistencia*), de los canales iónicos *pasivos*.
- b) *Fuerza electromotriz*.
- c) *Capacitancia*.

Las *propiedades eléctricas activas* de la membrana son las que cambian durante la generación de las señales eléctricas. Implican modificaciones en la *conductancia de los siguientes tipos de canales iónicos activos o regulables*:

- Canales iónicos *regulados por voltaje*.
- Canales iónicos *regulados por transmisor*.

- Canales iónicos *regulados físicamente* (p. ej., deformación mecánica, compresión, etc.).

Analizaremos en primer lugar las *propiedades pasivas de la neurona* y sus consecuencias en la generación del potencial de membrana, en la integración de señales sinápticas y en la conducción del potencial de acción.

*La primera propiedad pasiva* a considerar es la *conductancia*. La conductancia o, su inversa, la *resistencia* están influidas por la *capa bilipídica* de la membrana neuronal, muy hidrofóbica, y que, por lo tanto, no permite el pasaje fácil de iones.

**TABLA 2.2 Principales canales iónicos presentes en neuronas.**

| Tipo   | Características   |
|--|---|
| <b>PASIVOS</b>                               |   |
| K <sup>+</sup>                               |   |
| Cl <sup>-</sup>                              | Siempre abiertos; no regulables   |
| Na <sup>+</sup>                              |   |
| Ca <sup>2+</sup>                             |   |
| <b>ACTIVOS</b>                               |   |
| Na <sup>+</sup> voltaje dependiente          | Abierto por la despolarización y luego inactivado; bloqueable por TTX.  |
| K <sup>+</sup> "A" (o temprano)              | Abierto por despolarización; inactivado rápidamente; bloqueable por 4AP.  |
| K <sup>+</sup> rectificador lento            | Abierto lentamente por despolarización; bloqueo por TEA y 4AP.  |
| K <sup>+</sup> rectificador por influjo      | Abierto por hiperpolarización ; bloqueo por Ca <sup>2+</sup> y Ba <sup>2+</sup>                                 |
| K <sup>+</sup> "M"                           | La despolarización lo abre lentamente y acetilcolina (efecto muscarínico) y otros neurotransmisores lo cierran. |
| K <sup>+</sup> activado por Ca <sup>2+</sup> | Abierto por el incremento de Ca <sup>2+</sup> libre en el citoplasma.   |
| Ca <sup>2+</sup> voltaje dependientes        | Tres tipos (T,L,N). El T bloqueable por antagonistas del canal de Ca <sup>2+</sup>                              |
| Catiónico                                    | Abierto por el incremento de Ca <sup>2+</sup> libre en el citoplasma.   |
| Regulables por transmisor                    | De diversos tipos (ver Capítulo 3).   |

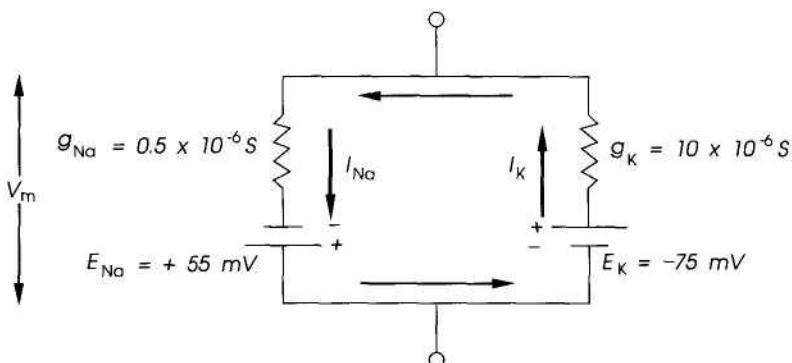
TTX: tetrodotoxina; TEA: tetraetilamonio; 4AP: 4-aminopiridina

Este pasaje se da a través de vías conductivas o *canales*. Hemos visto ya que los canales muestran una selectividad más o menos pronunciada según el ion considerado. Por el grado de regulación que presentan, los canales pueden clasificarse en *pasivos* o *activos*.

*Canales pasivos* son aquellos que están siempre abiertos y no presentan regulación ni cambio durante la generación de la señal. *Canales activos* son aquellos regulables, por cambios en el potencial de membrana, por transmisor o físicamente (p.ej., compresión). Hasta el momento se han identificado unas 50 especies distintas de canales. En la Tabla 2.2 se enumeran los principales canales detectados en neuronas.

Si la membrana neuronal estuviera constituida exclusivamente por la capa bilípídica, su *conductancia* ( $g$ ) (medida en Siemens, S) sería de  $10^{-12}$  S. En tales condiciones teóricas, sólo muy altos voltajes producirían corrientes iónicas, debido a la baja solubilidad de los iones en la capa bilípídica. La presencia de los canales pasivos aumenta dicha conductividad unas 40.000 veces, siendo el valor experimental determinado en neuronas de aproximadamente  $4 \times 10^{-8}$  S. La relación entre *conductancia* y *resistencia* es:  $g = 1 / R$ . La conductancia total para un ion es el resultado de la conductancia de un canal individual por el número total de canales pasivos para ese ion.

Conviene aquí aclarar que si bien los términos "*permeabilidad*" y "*conductancia*" están relacionados, no son exactamente interconvertibles. En el caso límite en que la concentración de un ion a ambos lados de la membrana sea 0, la conductancia (resultante de la transferencia de cargas) para ese ion será 0, aunque la permeabilidad de la membrana para el ion siga conservando su valor teórico. Esto se debe a que aunque exista un número elevado de canales abiertos, no habrá iones disponibles para transferir corriente a través de la membrana ante la aplicación de una diferencia de potencial. Debe notarse que en la mayoría de las situaciones fisiológicas una *permeabilidad alta* para un ion se acompaña de una *conductancia elevada*.



**Figura 2.3** Valores correspondientes a las baterías de  $\text{N}^+$  y  $\text{K}^+$  y sus conductancias respectivas en el circuito equivalente de la neurona mostrado en la Fig. 2.2. Se ha omitido el  $\text{Cl}^-$ .

La *segunda propiedad pasiva* de la membrana celular es la *fuerza electromotriz*. Se genera por la desigual distribución de cargas eléctricas a uno y otro lado de la membrana. Hemos visto que este valor está definido, para cada ion, por el potencial electroquímico calculado por la ecuación de Nernst. La combinación de un gradiente electroquímico para un ion con canales específicos para el mismo ion constituye una fuente constante de potencial eléctrico, o *batería iónica*. La ecuación de Nernst aplicada a los datos de la Tabla 2.1, indica un *potencial electroquímico* de -75 mV para el K<sup>+</sup> y de +55 mV para el Na<sup>+</sup>.

Entre los canales pasivos mencionados en la Tabla 2.2, los responsables del potencial de membrana son fundamentalmente los de K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>. Esto se debe a la relación de permeabilidades (y de conductancias) ya mencionadas anteriormente:

$$P_K : P_{Cl} : P_{Na} = 1 : 0,45 : 0,05 \text{ (en estado de reposo)}$$

Los canales pasivos de Ca<sup>2+</sup> son escasos, siendo la permeabilidad para este ion 1/10.000 de la del K<sup>+</sup>.

En la Fig. 2.3 se representa el circuito equivalente correspondiente a los canales pasivos de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> y sus respectivas baterías iónicas. Fundamentalmente posteriormente por qué el Cl<sup>-</sup> no entra por ahora en este análisis.

Como en condición de *reposo*, hay muchos más canales pasivos de K<sup>+</sup> que de Na<sup>+</sup>, la gK ( $10 \times 10^{-6}$  S) es 20 veces mayor que la gNa ( $0,5 \times 10^{-6}$  S). Conociendo estos valores y la E<sub>Na</sub> y E<sub>K</sub>, puede calcularse el potencial de membrana mediante las simples fórmulas algebraicas que siguen.

En condición de reposo no hay corriente neta fluyendo a través de la membrana, ya que si la hubiera cambiaría la distribución de cargas a uno y otro lado: o sea, cambiaría el potencial de membrana. Como hemos visto previamente, hay una corriente hacia dentro de Na<sup>+</sup> (INa) y una hacia fuera de K<sup>+</sup> (IK). La condición de estas corrientes es que:

$$INa + IK = 0, \text{ es decir,}$$

$$INa = -IK$$

Según la ley de *Ohm* (ver los temas de Biofísica correspondientes a bioelectricidad), la intensidad de corriente (I) es igual a voltaje (V) / resistencia (R), por lo que  $V = I \times R$ , o sea,  $V = I / g$ .

Para calcular la diferencia de potencial en las ramas de conductancia del Na<sup>+</sup> y del K<sup>+</sup>, es decir, el *potencial de membrana* o *V<sub>m</sub>*, se debe tener en cuenta que la diferencia total de potencial es la suma de las baterías iónicas correspondientes (E) más las correspondientes a las g de esas ramas (deducidas por la ley de Ohm). Es decir:

$$V_m = E_{Na} + (INa I gNa)$$

$$V_m = E_K + (IK I gK)$$

Las corrientes pueden calcularse con estas fórmulas tras despejar algebraicamente:

$$INa = gNa \times (Vm - E_{Na}) \quad (1)$$

$$IK = gK \times (Vm - E_K) \quad (1)$$

Al valor ( $Vm - E$ ) se lo llama "*potencial de traslación*" o "*fuerza electromotriz neta*" para ese ion. Este valor, para un potencial de membrana de  $-70\text{ mV}$  es, para el  $K^+$ , de  $(-70) - (-75\text{ mV}) = +5\text{ mV}$ , y para el  $Na^+$ , de  $(-70) - (+55\text{ mV}) = -125\text{ mV}$ . El valor negativo representa dirección hacia dentro, y el positivo dirección hacia fuera, de la corriente iónica.

Hemos visto que ( $INa + IK = 0$ ). Por lo tanto, y luego de resolver algebraicamente es:

$$(gNa \times Vm) - (gNa \times E_{Na}) + (gK + Vm) - (gK \times E_K) = 0$$

por lo que:

$$Vm \times (gNa + gK) = (E_{Na} \times gNa) + (E_K \times gK)$$

siendo la *ecuación final del circuito equivalente*:

$$Vm = \frac{(E_{Na} \times gNa) + (E_K \times gK)}{gNa + gK}$$

Para los valores del circuito equivalente de la neurona en reposo se obtiene un valor de  $Vm$  de:

$$Vm = \frac{(+55\text{ mV})(0.5 \times 10^{-6}\text{ S}) + (-75\text{ mV})(10 \times 10^{-6}\text{ S})}{(0.5 \times 10^{-6}\text{ S}) + (10 \times 10^{-6}\text{ S})}$$

$$Vm = -69\text{ mV}$$

La *ecuación final del circuito equivalente* puede expresarse en forma más general para incluir al  $Cl^-$  de la siguiente manera:

$$Vm = \frac{(E_{Na} * gNa) + (E_K * gK) + (E_{Cl} * gCl)}{gNa + gK + gCl}$$

Hemos visto previamente que en la mayoría de las neuronas, el  $Cl^-$  se distribuye pasivamente, presentando su  $E$  el valor de  $Vm$ . Por lo tanto, potencial de traslación para el  $Cl^-$  será 0, y no fluirá corriente a través de los canales pasivos de  $Cl^-$ . Sólo en aquellas neuronas en que exista una bomba que transfiera  $Cl^-$  hacia el exterior celular, o un mecanismo de intercambio de  $Cl^-$  extracelular por  $HCO_3^-$  u

otro anión intracelular, el potencial de traslación tendrá un valor distinto de 0 y deberá ser tenido en cuenta en el cálculo del  $V_m$ .

Hemos mencionado que el mecanismo por el cual se compensa la corriente continua de  $\text{Na}^+$  hacia el interior celular, y la de  $\text{K}^+$  hacia el exterior celular, es la *bomba Na/K ATPasa*. Si no existiera compensación de estas corrientes, se llegaría a la disipación de los gradientes iónicos y potenciales celulares. Al calcular la  $I_{\text{Na}}$  e  $I_K$  por las fórmulas arriba mencionadas (1), se obtiene un valor de  $I_{\text{Na}} = -62 \times 10^{-9}$  amperios y de  $I_K = +62 \times 10^{-9}$  amperios. Estos son los flujos contrabalanceados por la bomba Na/K ATPasa.

En la mayoría de las células, la bomba *Na/K ATPasa* es electrogénica, pues intercambia tres átomos de  $\text{Na}^+$  por dos de  $\text{K}^+$ . Se genera así un potencial intracelular más negativo que lo que correspondería si la bomba intercambiara igual número de átomos de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ .

La *tercera propiedad pasiva* de la membrana a considerar es la *capacitancia*. Un *capacitor* consiste en dos materiales conductivos separados por un material aislante. En el caso de la membrana neuronal, esta porción corresponde al *área no conductiva*, bilipídica, que en conjunto es unas cien veces mayor que el área correspondiente a todos los canales asociados. La propiedad fundamental de un capacitor es almacenar cargas de signo opuesto en sus dos superficies. El exceso neto de cargas positivas o negativas de un capacitor ( $Q$ ) está dado por la fórmula:

$$Q = V \times C,$$

donde  $V$  es la diferencia de potencial entre ambas caras, y  $C$  es la capacitancia. El valor típico de  $C$  en las neuronas es de  $10^{-6}$  Faradios/ $\text{cm}^2$ . En una célula con  $V_m = -70$  mV el exceso de cargas de un capacitor será:

$$Q = (-70 \text{ mV}) (10^{-6} \text{ F/cm}^2) = 7 \times 10^{-8} \text{ coulombios/cm}^2$$

Como cada coulombio representa  $6,2 \times 10^{18}$  cargas (o lo que es lo mismo,  $6,2 \times 10^{18}$  iones monovalentes) el número de cargas por  $\text{cm}^2$  es:

$$Q = (7 \times 10^{-8}) (6,2 \times 10^{18}) = 4,3 \times 10^{11} \text{ cargas/cm}^2 = 4,3 \times 10^3 \text{ cargas}/\mu\text{m}^2$$

En una neurona con soma esférico de  $50 \mu\text{m}$  de diámetro, el área de la membrana somática es de  $7,85 \times 10^{-5} \text{ cm}^2$ , lo que multiplicado por el número de cargas por  $\text{cm}^2$ , arroja un valor de 34 millones de cargas. *Este número es aproximadamente 1/200.000 del número total de cargas positivas o negativas de la neurona.*

Durante el potencial de acción el  $V_m$  cambia de  $-70$  mV a  $+40$  mV. El número de cargas movilizadas puede calcularse considerando que 36 millones de cargas mantienen una diferencia de potencial de  $70$  mV. Aplicando una regla de tres simple se obtiene el valor:

$$(34 \times 10^6) (110 \text{ mV} / 70 \text{ mV}) = 53,4 \text{ millones de cargas.}$$

O sea, unos 53 millones de átomos de  $\text{Na}^+$  penetran la célula en cada potencial de acción. *Este valor es sólo el 0,013% de la concentración de  $\text{Na}^+$  intracelular (12 mM).*

### 2.3 CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LAS PROPIEDADES PASIVAS DE LA MEMBRANA NEURONAL

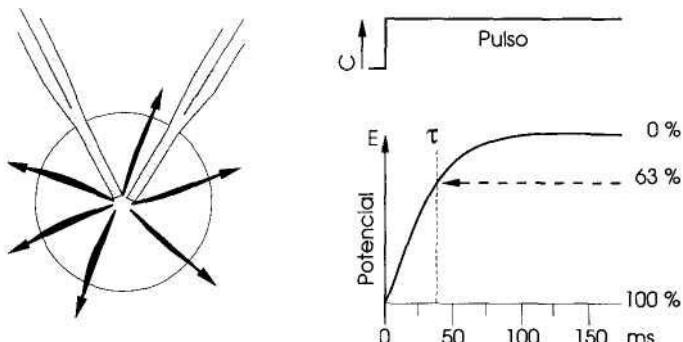
Las propiedades resistivas y capacitivas de la membrana neuronal tienen importantes consecuencias funcionales en el proceso de *integración sináptica (suma temporal y espacial)* y en la *conducción del potencial de acción*. A continuación analizaremos estos fenómenos.

La velocidad de cambio del potencial de membrana ante la aplicación de un estímulo despolarizante de forma rectangular, depende de la capacitancia de la membrana. Consideremos el ejemplo representado en la Fig. 2.4.

Hemos visto que la membrana celular comprende una parte conductiva, dada por los distintos canales iónicos, y un área cien veces mayor, en paralelo a la anterior, comprendida por la capa biliplídica con propiedades capacitivas. Por lo tanto, ante un pulso de corriente rectangular existen dos tipos de corrientes fluyendo a través de la membrana:

- Una *corriente iónica*, que fluye instantáneamente a través de los canales.
- Una *corriente capacitativa*, que se emplea en modificar la carga del capacitor.

El retardo en la variación del potencial de membrana ante una onda de estimulación rectangular está dado por el tiempo insumido en la variación de carga del capacitor.



**Figura 2.4** Respuesta de la membrana neuronal a un pulso de corriente rectangular. La constante de tiempo ( $\tau$ ) del potencial electrotónico se define como el tiempo necesario para alcanzar un valor de  $V_m$  ubicado a 37% del máximo, o sea, 63% de la respuesta máxima.

La forma real de la variación de  $V_m$  ante un pulso de estimulación rectangular (Fig. 2.4) es intermedio entre el teórico de una membrana con propiedades capacativas puras, y el de una membrana con propiedades resistivas (conductivas) puras. Este retardo en alcanzar el  $V_m$  correspondiente al estímulo, o en permanecer en este máximo tras la suspensión del estímulo, está expresado por la *constante de tiempo*  $\tau$ , la que se define como el tiempo necesario para que  $V_m$  alcance 63% del máximo de variación ante un pulso rectangular de estimulación.

$$\tau = R \times C$$

siendo  $R$  la resistencia de la membrana y  $C$ , la capacitancia. De acuerdo al tipo de neurona,  $\tau$  varía entre 1 y 20 mseg.

El efecto de la *constante de tiempo* en la *suma temporal sináptica* es importante. Como veremos en el Capítulo 3, los potenciales sinápticos están causados por breves corrientes producidas por apertura o cierre de canales regulados por el neuromodulador. La fase ascendente del potencial de membrana postsináptico depende tanto de las propiedades pasivas (conductancia, capacitancia) como activas (canales regulables) de la membrana neuronal. La fase descendente del potencial de membrana postsináptico es sólo función de las propiedades pasivas de la membrana neuronal y está definida por el valor de  $\tau$ .

Cuanto mayor es el valor de  $\tau$  mayor será la duración del potencial sináptico y mayor será la posibilidad de que otros potenciales sinápticos se superpongan temporalmente y puedan así sumarse (*suma temporal*). Debe señalarse que salvo raras excepciones (como el potencial de la placa motora o el potencial sináptico de las fibras trepadoras en el cerebelo) es necesaria la suma de varios potenciales sinápticos para producir un potencial de acción en la postsinapsis.

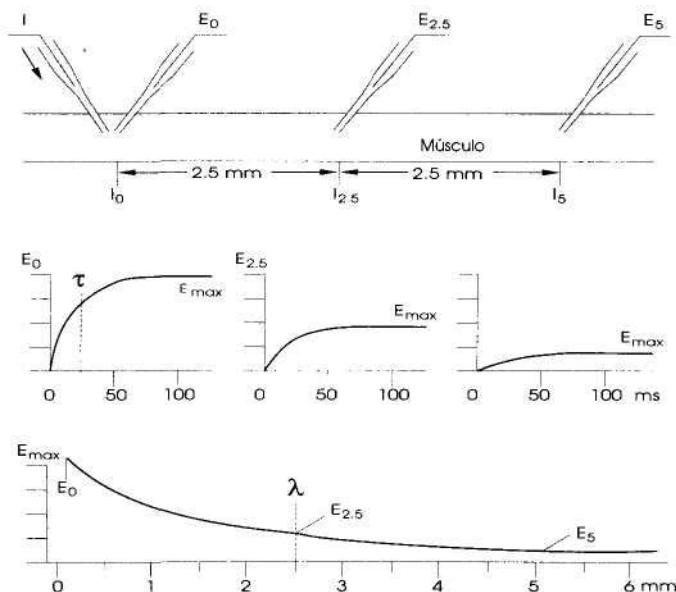
El segundo mecanismo de integración sináptica dependiente de las propiedades pasivas de la membrana celular es la *suma espacial*. Implica la distancia que alcanza una variación en el potencial de membrana desde el sitio de aplicación del estímulo. Esta distancia está definida por la *constante de espacio* (también llamada *constante de longitud*). La constante de espacio  $\lambda$ , es la distancia a la cual la variación de  $V_m$  ha declinado a 37% del máximo (Fig. 2.5).

$$\lambda = \sqrt{Rm / Ra}$$

donde  $Rm$  es la resistencia de la membrana y  $Ra$  la resistencia axial (o citoplasmática). Cuanto mayor es la resistencia de la membrana (p. ej., mayor cantidad de capas de mielina), y menor la resistencia axial (p. ej., mayor diámetro de la dendrita o axón), mayor será la propagación pasiva (o electrotónica) de la variación de  $V_m$ . Los valores de  $\lambda$ , varían entre 0,1 y 2mm.

El valor  $\lambda$  afecta a la suma espacial de potenciales sinápticos. Potenciales originados en dendritas alejadas del cono axonal tendrán posibilidad de sumarse con otros, sólo si la constante de espacio o longitud es alta.

En el axón, las propiedades pasivas cambian en función del grosor axonal, afectándose así la *propagación del potencial de acción*. Los canales de  $Na^+$  volta-



**Figura 2.5** Potencial electrotónico en una célula elongada (p.ej., fibra muscular) en la cual se inyecta una corriente,  $I$ , y se mide  $E$  (potencial electrotónico) a 0, 2,5 y 5 mm. del sitio de inyección. En el panel inferior se muestra la relación entre la  $E$  máx. y la distancia; la constante de espacio o longitud  $\lambda$  define la distancia a la cual  $E$  es 37% del máximo.

je-dependientes del axón por delante de la zona de propagación se abren por efecto de la despolarización local de la membrana axonal, dada por la propagación electrotónica de la variación de  $V_m$ . Son los *axones de mayor diámetro* los que tienen *menor umbral* para la estimulación, ya que su resistencia axial es menor ( $R_a$  es inversamente proporcional a la sección). Esto facilita el flujo de corriente a través del axoplasma y una mayor fracción de corriente entra y sale del axón más grueso, despolarizándose antes.

Veamos qué ocurre si *aumenta el grosor del axón*:

- La superficie de la membrana, y por lo tanto su capacitancia, aumenta en función del radio ( $2 \times$  radio  $\times 3,14$ ).
- La resistencia axial, que es inversamente proporcional al área de sección (sección =  $3,14 \times$  radio $^2$ ), disminuye en función del cuadrado del radio.

El efecto obtenido es una disminución de la constante de tiempo. Cuanto menor sea esta constante, mayor será la velocidad de conducción electrotónica y, por lo tanto, más rápida será la despolarización por delante de la onda de propagación del potencial de acción.

Otro recurso para aumentar la velocidad de conducción es la *mayor mielinización*. La célula de Schwann da unas cincuenta vueltas alrededor del axón, lo que significa superponer unas cien membranas celulares. Considerando que las capacidades en serie se suman como inversas:

$$C_{total} = (l/C) + (l/C') + \dots + (l/C_n)$$

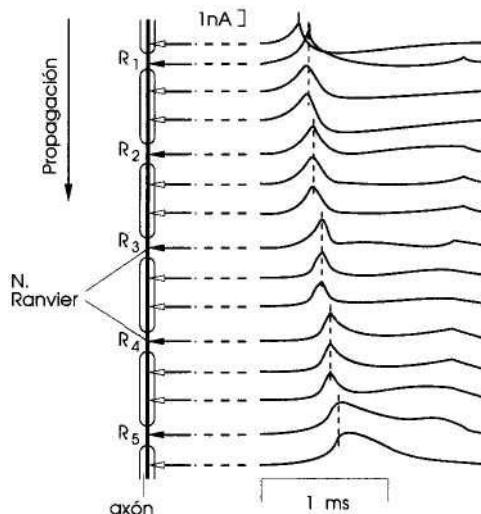
El resultado de la mielinización es una marcada disminución de la constante de tiempo, mayor que la obtenida por el recurso de aumentar el diámetro del axón.

Un segundo efecto de la mielinización es el aumento de la resistencia total de la membrana, ya que las resistencias en serie se suman:

$$R_{total} = R + R' + \dots + R_n$$

Como la resistencia axial no se modifica, la constante de longitud aumentará, lo que facilitará la conducción a través del axón.

Un tercer efecto de la vaina de mielina es el fenómeno conocido como *conducción saltatoria*. La presencia de una cobertura aislante tan eficaz como la mielínica impide la entrada y salida de corriente en las porciones de membrana axonal cubiertas. Sin embargo, esta vaina está interrumpida cada 1-2 mm por los *nodos de Ranvier*, constituidos por la aposición de las membranas de dos células de Schwann contiguas. En esta porción se concentran los canales de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{K}^+$  voltaje-dependientes de la membrana axónica y, por lo tanto, es en el nodo de Ranvier donde se produce el proceso regenerativo del potencial de acción que analizaremos a continuación. Los cambios en  $V_m$  se transmiten de forma decreciente, aunque a alta velocidad (debido a la baja capacitancia), en las porciones cubiertas por la vaina mielínica, y se retarda en los nodos de Ranvier, donde la membrana carece de vaina mielínica, y es entonces de mayor capacitancia (Fig. 2.6).



**Figura 2.6** Conducción saltatoria. Se muestra a la derecha el curso temporal de la respuesta del potencial de membrana registrado en distintos puntos del axón mielínico (flechas).  $R_1, R_2, R_3$ , son los nodos de Ranvier. La propagación del potencial de acción (de arriba a abajo) se retrasa únicamente en los nodos.

La *conducción saltatoria* ("nodo a nodo") aumenta marcadamente la velocidad de conducción (hasta unas cincuenta veces), y es económica desde el punto de vista energético, ya que la actividad de la bomba Na/K ATPasa es necesaria principalmente a nivel de los nodos. En el axón amielínico, la conducción "*punto a punto*" carece de estas propiedades.

Por su *velocidad de conducción* las fibras nerviosas se clasifican en:

- *Fibras A*, mielínicas, de 2-20  $\mu\text{m}$  de grosor y velocidad 15-120 m/seg. Son las fibras sensitivas o motoras de los nervios somáticos. Comprenden cuatro subgrupos, de mayor a menor velocidad:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$
- *Fibras B*, mielínicas, de 1-3  $\mu\text{m}$  de grosor y velocidad 3-15 m/seg. Constituyen los ramos comunicantes blancos (aferencias preganglionares) de la cadena simpática.
- *Fibras C*, amielínicas, 1  $\mu\text{m}$  de grosor y 2 m/seg de velocidad. Son las fibras amielínicas aferentes de los nervios viscerales y las postganglionares simpáticas.

Además de esta clasificación general de las fibras nerviosas, existen otras dos clasificaciones, sensorial y motora. Sus equivalencias están resumidas en la Tabla 2.3.

En las enfermedades desmielinizantes, como por ejemplo la esclerosis múltiple, disminuye marcadamente la velocidad de conducción axonal, con las graves secuelas de la enfermedad (parálisis motora progresiva). Debe notarse, sin embargo, que en condiciones normales la conducción decreciente a lo largo de la membrana axonal envuelta en la vaina de mielina es suficiente para despolarizar de dos a tres nodos de Ranvier por delante, lo que da un *factor de seguridad* razonable, aun ante alteraciones moderadas de la vaina mielinica.

**TABLA 2.3 Clasificación general, sensorial y motora de las fibras nerviosas**

| General | Motora                   | Sensorial   |
|---------|--------------------------|---|
| A alfa  | Motoneurona alfa         | Ia: primaria del huso musc.<br>Ib: órgano tendinoso |
| A beta  |                          | II: secundaria del huso musc, tacto fino, presión.  |
| A gamma | Motoneurona gamma        |   |
| A delta |                          | III: dolor, temperatura, tacto protopático.         |
| B       | Preganglionar simpática  |   |
| C       | Postganglionar simpática | IV: dolor visceral                                  |

## 2.4 CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LAS PROPIEDADES ACTIVAS DE LA NEURONA. POTENCIAL DE ACCIÓN

Los nervios no son "cables"; es decir, ellos no conducen las señales eléctricas únicamente en forma pasiva, como lo hace un conductor rodeado de una cobertura de material aislante. A pesar de que, como un cable, el axón está constituido por un medio conductor (el axoplasma), rodeado por una vaina poco conductora (la mielina), se requerirían potenciales de varias decenas de voltios para que arribara una señal de significado funcional a uno de los extremos del axón.

La trasmisión de diferencias de potencial del orden de milivoltios a una cierta distancia requiere que el proceso de trasmisión sea activo, con consumo de energía, asemejándose más a la propagación de una chispa en un reguero de pólvora que a la transmisión de corriente en un conductor eléctrico pasivo. El proceso activo de transferencia de cargas se conoce con el nombre *de potencial de acción*.

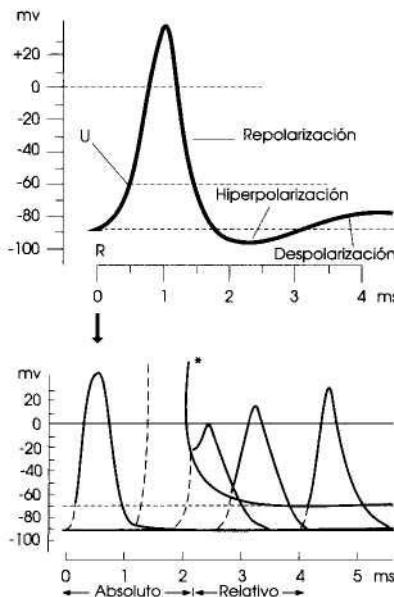
El potencial de acción axonal se genera por el flujo de corriente iónica a través de canales específicos de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , regulados por voltaje (ver Tabla 2.2). En las dendritas de neuronas centrales, se observan potenciales de acción semejantes a los axonales, y también potenciales de acción  $\text{Ca}^{2+}$ -dependientes.

En el soma neuronal, los canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  voltaje-dependientes están concentrados en la zona de decisión de la neurona: el *cono axonal*. 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.

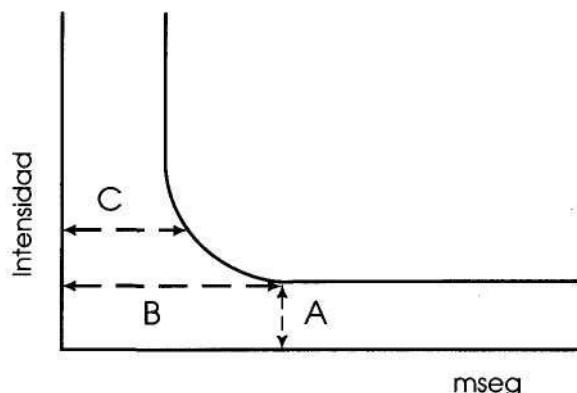
Cuando los potenciales sinápticos graduados (electrotónicos) alcanzan, por suma espacial o temporal, una intensidad suficiente como para producir una despolarización de 15 mV del cono axonal, se produce un cambio cualitativo en la conductancia de la membrana en dicha zona. Un grupo de canales de  $\text{Na}^+$  que se mantenían cerrados a un nivel de potencial de membrana de reposo, se abren masivamente, aumentando la conductancia al  $\text{Na}^+$  unas 1.000 veces. La despolarización que se produce aproxima el  $V_m$  al valor de  $E_{\text{Na}}$  (+55 mV). Hemos visto ya que el potencial de membrana no alcanza nunca este valor de  $E_{\text{Na}}$  debido a que:

- Se inactivan los canales de  $\text{Na}^+$  luego de abiertos, pasando a un estado de refractariedad.
- Hay un eflujo de  $\text{K}^+$ , tanto por canales pasivos como por canales de  $\text{K}^+$  voltaje-dependientes tempranos y tardíos.
- Hay entrada de  $\text{Cl}^-$  por la positividad del interior celular dada por la despolarización.

Este proceso de apertura de todos los canales voltaje-dependientes disponibles de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  (*proceso regenerativo* o de *feedback positivo*) 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.



**Figura 2.7** Arriba: Fases del potencial de acción (R: reposo; U: umbral). Abajo: períodos refractarios absoluto y relativo tras la excitación neuronal. Se induce un potencial de acción (flecha) y luego se aplican nuevos estímulos a distintos tiempos del primero. La línea sólida (\*) representa el valor del umbral necesario para disparar el potencial de acción; las líneas punteadas, la despolarización que se debe alcanzar para dispararlo. Durante el período refractario absoluto la fibra es inexcitable; en el relativo, el potencial de acción se dispara a valores por arriba del umbral en reposo. Nótese que la espiga obtenida en el período refractario relativo es de menor amplitud.



**Figura 2.8** Relación entre la intensidad y duración de un estímulo para provocar una respuesta neural eléctrica. A: reobase o umbral; B: tiempo que requiere la reobase para producir respuesta (tiempo de utilización); C: cronicia: tiempo requerido por un estímulo de intensidad doble de la reobase para producir efecto.

"Todo o nada" no significa que en cualquier condición la neurona generará un idéntico potencial de acción. El tamaño de la espiga o potencial de acción puede variar en distintas situaciones, por ejemplo, cambios en la concentración de iones  $K^+$  o  $Ca^{2+}$  en el líquido extracelular. Pero en todos los casos el potencial alcanzado será independiente de la intensidad de los estímulos que se sumen para llegar al umbral. Véase un ejemplo de la variación de amplitud del potencial de acción en la Fig. 2.7.

La Fig. 2.7 muestra un registro de potencial de acción con las distintas fases que lo componen. La duración del potencial de acción varía con el tipo de fibra nerviosa (Tabla 2.3). Es de 0,4 - 0,5 mseg en las fibras A, de 1,2 mseg en las B, y de 2 mseg en las C. La post-despolarización dura unos 4 mseg, mientras que la hiperpolarización tardía tiene una duración de hasta 40 mseg.

En la Fig. 2.8 se representa la relación entre la intensidad del estímulo eléctrico de un nervio y el tiempo que debe aplicarse el estímulo para producir un potencial de acción. Se llama *reobase* 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. La velocidad de aplicación del estímulo eléctrico es también importante: si es lenta, la fibra mostrará *acomodación*.

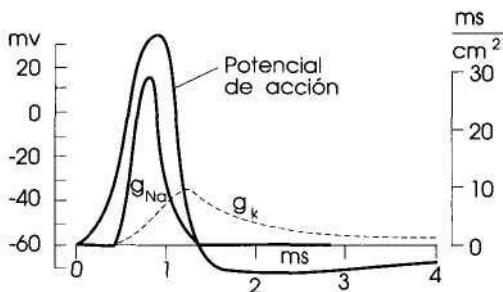
Respecto a los períodos refractarios, durante el potencial de acción se producen:

- a) Un *periodo de refractariedad absoluta*: es decir, la aplicación de un estímulo, incluso de la intensidad máxima, será incapaz de desencadenar un nuevo potencial de acción. Coincide con el pico del potencial de acción, momento en que la mayoría de los canales de  $Na^+$  están en estado refractario (Fig. 2.7).
- b) Un *periodo de refractariedad relativa*, en el que un estímulo supramáximo desencadenará un potencial de acción. Coincide con la fase de gK aumentada en presencia de la mayoría de los canales de  $Na^+$  aún inactivados (Fig. 2.7).

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.

En la Fig. 2.9 se muestran los cambios en el  $V_m$  y las conductancias de  $Na^+$  y  $K^+$  durante el potencial de acción. Este estudio fue realizado por primera vez en la década de los cincuenta por los neurofisiólogos británicos Hodgkin y Huxley, quienes recibieron el premio Nobel por sus observaciones. Diseñaron para ello un ingenioso dispositivo, llamado "*voltage clamp*" o *clampeo de voltaje*, consistente en interrumpir el ciclo regenerativo de los canales voltaje-dependientes. Esto se

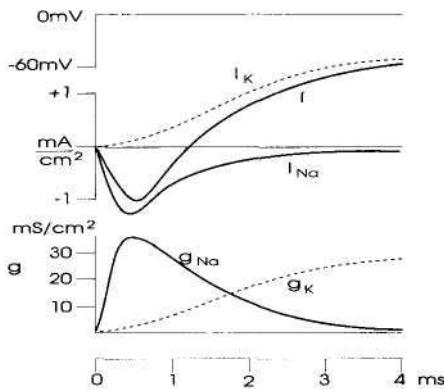


**Figura 2.9** Conductancias de la membrana para el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{K}^+$  durante el potencial de acción.

logra mediante la inyección automática intracelular de un voltaje igual y de signo opuesto al producido durante la activación neuronal (Fig. 2.10).

Mediante el clampeo o fijación de voltaje no se impide el proceso de apertura de canales por despolarización, ni la entrada o salida de iones. Sólo se interrumpe la *fase regenerativa*, es decir, el proceso por el que un mayor voltaje produce mayor número de canales abiertos, y por lo tanto una mayor despolarización. La utilización de bloqueantes específicos de los canales voltaje-dependientes (tetrodotoxina para el de  $\text{Na}^+$ ; 4-aminopiridina y tetraetilamonio para el temprano y tardío de  $\text{K}^+$ , respectivamente), permite analizar en detalle estas corrientes. En la Fig. 2.10 se reproduce un experimento típico de clampeo de voltaje.

Recientemente se ha introducido una nueva metodología, el "patch-clamp", que permite el estudio con técnicas de clampeo de voltaje de porciones muy restringidas ("parches") de la membrana celular (unos pocos  $\mu\text{m}^2$ ), que son aspirados en la punta de una micropipeta formando un "sello" de extremada resistencia eléctri-



**Figura 2.10** Corrientes iónicas ( $I$ ) y cambios en la conductancia ( $g$ ) en un experimento de clampeo de voltaje. La membrana se fija a un valor de 0 mV (panel superior); en el panel medio se muestra la corriente total  $I$  o aquéllas individuales,  $I_{\text{Na}}$  e  $I_{\text{K}}$ , obtenidas por bloqueo específico de los canales de  $\text{K}^+$  o  $\text{Na}^+$ , respectivamente. Los valores de  $g$  de  $\text{Na}$  y  $\text{K}$  del panel inferior se calcularon a partir de las corrientes individuales, por las fórmulas del circuito equivalente analizadas en el texto.

ca. Las corrientes unitarias de los pocos canales presentes en el "patch" son registradas con las técnicas arriba mencionadas. Mediante esta metodología se ha determinado que la  $g$  de un canal de  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$  dependiente de voltaje es del orden de  $10 \times 10^{-12} \text{ S}$ . Estos canales están en dos estados:

- a) *Abiertos*, mostrando la  $g$  antedicha.
- b) *Cerrados*.

Una variante del "patch-clamp", el "whole cell-clamp", en la que se efectúa también el sello arriba mencionado, pero en lugar de aspirar la membrana se la perfora, ha permitido estudiar en detalle los cambios en conductancia de canales durante los estímulos fisiológicos en células nerviosas y no nerviosas aisladas. Este recurso metodológico ha ampliado notablemente el campo de la Fisiología Celular.

La utilización de toxinas que se ligan irreversiblemente al canal de  $\text{Na}^+$  (tetrodotoxina, batracotoxina, saxitoxina) ha permitido el aislamiento y la purificación del canal. Se trata de una glicoproteína de tres subunidades: a (270.000 Da), 6-1 (40.000 Da), 8-2 (40.000 Da). Por técnicas de biología molecular se han clonado las subunidades del canal de  $\text{Na}^+$  voltaje-dependiente, lo que ha permitido su reconstrucción en membranas artificiales. Las toxinas específicas para los diversos canales, marcadas con  $^{125}\text{I}$ , se utilizan para determinar la concentración de canales en neuronas y células musculares. Mediante este procedimiento se ha verificado que en axones amielínicos existen  $30\text{-}500$  canales de  $\text{Na}^+/\mu\text{m}^2$  de membrana, lo que representa un canal por cada 4.000 moléculas de membrana.

Si bien el potencial de acción  $\text{Na}^+$ -dependiente que hemos analizado hasta aquí es la forma más conocida de conducción de señales, existen en las dendritas de neuronas centrales *canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje* (del tipo T, ver Capítulo 3), que median *señales "todo o nada"*, *autorregenerativas, de conducción*. La principal diferencia con el potencial de acción  $\text{Na}^+$ -dependiente es su baja amplitud. Resultados recientes obtenidos en numerosas áreas cerebrales han llevado a postular que un número importante de tipos neuronales (en particular, las neuronas de tipo Golgi II) tienen la posibilidad de alternar *descargas de tipo repetitivo de baja intensidad* ( $\text{Ca}^{2+}$ -dependientes), con otras masivas, de tipo  $\text{Na}^+$ -dependientes.

La coexistencia de *dos mecanismos separados para la génesis de potenciales de acción* es una prueba de la versatilidad de las neuronas para mediar diferentes respuestas en las vías nerviosas. Analizaremos en el Capítulo 3 cómo otra coexistencia, la de canales regulados por trasmisor en la porción sináptica de la membrana dendrítica con canales de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  en la porción no sináptica, otorga a las dendritas una poderosa capacidad de procesamiento de la información neuronal.

## 2.5 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Identificar las bases iónicas del potencial de membrana.
- Realizar un esquema de los cambios en el potencial de membrana neuronal en respuesta a ondas cuadradas de despolarización o hiperpolarización.
- Identificar la situación en que cambia cualitativamente la membrana ante una modificación del potencial de reposo.
- Establecer tres características de los potenciales electrotónicos.
- Enunciar tres propiedades del potencial de acción.
- Describir las respuestas de la membrana neuronal ante un estímulo subumbral, umbral o supraumbral.
- Identificar los iones para los cuales es permeable la célula glial y describir la ecuación que define el valor del potencial de membrana en este caso.
- Identificar los iones para los cuales es permeable la neurona y describir la ecuación que define el valor del potencial de membrana en este caso.
- Describir la función de la bomba Na/K ATPasa en el mantenimiento del potencial de membrana neuronal.
- Enumerar tres propiedades eléctricas pasivas y tres activas, consideradas en el modelo del circuito equivalente.
- Describir dos propiedades diferenciales entre canales iónicos activos y pasivos.
- Nombrar tres subtipos de canales iónicos activos según el mecanismo regulatorio que presentan.
- Hacer un esquema del circuito equivalente de una neurona considerando por lo menos las baterías de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  y sus conductancias; conocer la ecuación que define el valor del potencial de membrana en este caso.
- Conocer qué porcentaje de iones es movilizado en cada potencial de acción en relación a la cantidad total del ion presente intracelularmente.
- Identificar en un gráfico de respuesta neuronal ante un potencial electrotónico la constante de tiempo y expresar su valor en las neuronas.
- Describir el significado de la constante de tiempo en el proceso de la suma temporal de potenciales sinápticos.
- Identificar en un gráfico de respuesta neuronal ante un potencial electrotónico la constante de espacio y expresar su valor en neuronas.
- Describir el significado de la constante de espacio en el proceso de suma espacial de potenciales sinápticos.
- Deducir a partir de las constantes de tiempo y espacio qué ocurre cuando aumenta el grosor de un axón o su mielinización.
- Describir dos condicionantes de la conducción saltatoria.
- Describir dos diferencias entre la conducción "nodo a nodo" y "punto a punto" de señales eléctricas en el axón.

- Clasificar las fibras nerviosas por su velocidad y dar un correlato motor y uno sensorial de esta clasificación.
- Representar en un gráfico los cambios de conductancia para  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  durante el potencial de acción.
- Enumerar tres propiedades diferenciales de los canales voltaje-dependientes de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en el axón.
- Reconocer los alcances del término "todo o nada" aplicado al potencial de acción.
- Ubicar los valores de cronicidad, reobase y tiempo de utilización en una curva intensidad-duración de un nervio periférico.
- Ubicar en un gráfico del potencial de acción las fases de refractariedad absoluta y relativa.
- Describir el estado funcional de los canales activos y pasivos de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  durante la refractariedad absoluta y relativa.
- Definir el significado de los términos "clampeo de voltaje", "patch-clamp" y "whole cell-clamp".
- Identificar en un esquema de neurona los dos tipos de potenciales de acción descritos y vincular un tipo de descarga neuronal a cada uno de ellos.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aldrich, R.N. Voltage-dependent gating of sodium channels: toward an integrated approach. *Trends in Neurosciences*. 1986,9: 82.
- Changeaux, J-P.; Revah, F. The acetylcholine receptor molecule: allosteric sites and the ion channel. *Trends in Neurosciences*. 1987, 10: 245.
- Guy, H.R.; Conti, F. Pursuing the structure of voltage-gated channels. *Trends in Neurosciences*. 1990, 13:201.
- Jan, L.Y.; Jan, Y.N. How might the diversity of potassium channels be generated? *Trends in Neurosciences*. 1990, 13:415.
- Reuter, H. Modulation of ion channels by phosphorylation and second messengers. *News in Physiological Sciences* 1987,2: 168.
- Parisi, M.N. *Temas de Biofísica*, Tomos 1 y 2, Edición del Autor, Buenos Aires. (1990).
- Penner, R.; Neher, E. The patch-clamp technique in the study of secretion. *Trends in Neurosciences* 12, (1989), 159.
- Salkoff, L.; Butler, A.; Wei, A.; Scavarda, N.; Baker, K.; Pauron, D.; Smith, C. Molecular biology of the voltage-gated sodium channel. *Trends in Neurosciences* 19, (1987), 522.
- Regan, D.M. *Human Brain Electrophysiology*, Elsevier, Amsterdam. (1989).
- Smith, C. *Elements of Molecular Neurobiology*, Wiley, N. York. (1989).



# *Transmisión sinóptica*

## **3.1 TIPOS DE SINAPSIS**

Como hemos visto en el Capítulo 1, el sistema nervioso humano está compuesto por unas  $10^{11}$  neuronas y aproximadamente, unas 10-50 veces más células gliales. Las neuronas, unidades especializadas en la generación y conducción de las señales nerviosas, reciben mensajes neurales y emiten los propios a través de sitios de unión diferenciados llamados *sinapsis*.

El número de sinapsis en el sistema nervioso humano ha sido calculado en  $10^{15}$ . Como promedio, una motoneurona del asta anterior de la médula espinal recibe unas 10.000 conexiones sinápticas, la mayoría de ellas a nivel de su árbol dendrítico y sólo una fracción en el cuerpo neuronal. Una célula de Purkinje del cerebelo recibe unas 500.000 sinapsis, casi todas provenientes de las fibras paralelas.

Según el mecanismo empleado para la transmisión de la información neural, las sinapsis pueden dividirse en los siguientes grupos (Fig. 3.1):

- a) *Sinapsis químicas*.
- b) *Sinapsis eléctricas*.
- c) *Sinapsis mixtas*.

En la *sinapsis química* el mensaje es transmitido por:

- 1) La *liberación exocitótica*. desde la presinapsis de una substancia contenida en las vesículas sinápticas (*neurotransmisor*).

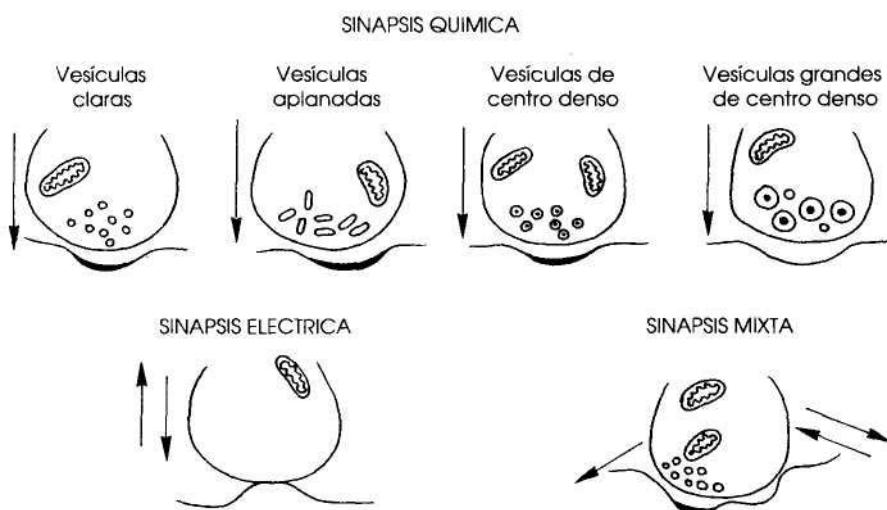
- 2) La difusión de esta señal química a través de la brecha o hendidura sináptica que separa la membrana pre- de la postsináptica.
- 3) La acción de esta señal a nivel de receptores específicos en la postsinapsis.

La hendidura sináptica puede ser de unos 200 Å (*sinopsis dirigidas*, como la placa neuromuscular) o más amplia (*varicosidades sinápticas* o sinapsis no dirigidas del sistema nervioso autónomo).

En la *sinapsis química* el mensaje sináptico:

- a) Es *unidireccional* (siempre va desde la pre- a la postsinapsis).
- b) Implica un retardo (*retardo sináptico*), comprendido en su mayor parte por el proceso de liberación del transmisor, y en menor proporción por el pasaje del transmisor a través de la brecha sináptica. Tal retardo es de aproximadamente 0.5 msec.

En la *sinapsis eléctrica* no existe diferenciación clara entre estructuras con vesículas sinápticas (presinapsis) y sin ellas (postsinapsis). La hendidura sináptica es muy estrecha y hay aposición de membranas ("gap-junctions") con vías de alta conductancia, lo que permite que la despolarización o hiperpolarización de una de las neuronas provoque la inmediata despolarización o hiperpolarización de la otra.



**Figura 3.1** Tipos de sinapsis en el SNC. Las de vesículas claras son excitadoras y contienen aminoácidos o acetilcolina como transmisor; las aplanas son inhibitorias (GABA o glicina); las de centro denso son aminérgicas (vesículas pequeñas) o peptidérgicas (vesículas grandes).

La *sinapsis eléctrica*: a) no tiene retardo sináptico; b) 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 (p. ej. la retina, el bulbo olfatorio). En cambio, las *sinapsis químicas* son la forma más común de comunicación neural.

En el SNC los contactos neuronales están muy compartimentalizados. Son varios los tipos anatómicos de sinapsis (*axosomáticas*, *axodendríticas*, *dendrodendríticas*, *axoaxónicas*) (Fig. 1.1). Esta compartimentalización anatómica da lugar a circuitos locales de procesado de información, sin participación en muchos casos, de toda la membrana neuronal. Como se verá más adelante, este hecho es fundamental para atribuir a las dendritas la función de *unidades de procesado de la información neural*.

En algunas regiones como el hipocampo o cerebelo, o entre axones contiguos en un nervio periférico, pueden tener lugar fenómenos eléctricos pasivos (*transmisión efáptica*), por los que la actividad de una neurona influye sobre las que se encuentran en sus cercanías. La transmisión efáptica es un fenómeno análogo al de la sinapsis eléctrica, aunque no implica estructura sináptica definida.

Se denominan *sinapsis mixtas* a ciertas sinapsis en las que se encuentran, en el sector presináptico, zonas de vesículas (características de la sinapsis química) contiguas a zonas de aposición de membranas (características de la sinapsis eléctrica) (Fig. 3.1).

Analizaremos a continuación la sinapsis química por ser la forma de comunicación neural de mayor significado fisiológico y farmacológico en el sistema nervioso.

## 3.2 NEUROTRANSMISIÓN QUÍMICA

Se llama *neurotransmisores* a las especies moleculares liberadas por despolarización de la presinapsis y que afectan la postsinapsis mediando la comunicación química neural. Los criterios para que una sustancia sea considerada un neurotransmisor son los siguientes:

- a) Debe ser sintetizada por la neurona presináptica y almacenarse en las *vesículas sinápticas*.
- b) Debe ser *liberada* por el estímulo neural fisiológico.
- c) Debe actuar sobre la postsinapsis en forma similar al estímulo normal de la vía analizada (*criterio de identidad de acción*).
- d) Deben existir mecanismos efectivos para la terminación de su acción (recaptación en el terminal neural, difusión al espacio extrasináptico, metabolismo), que garanticen la rapidez y fugacidad de la acción del transmisor.

Estos criterios han sido cumplimentados en particular en el sistema nervioso periférico, donde no existen dudas sobre la naturaleza de neurotransmisor de la acetilcolina (placa neuromuscular) o de la noradrenalina (diversos territorios post-ganglionares simpáticos). En cambio, en neuronas centrales la caracterización fisiológica de neurotransmisores es dificultosa, debido al gran número de sinapsis presentes y a la pluralidad neuronal de la mayoría de las regiones cerebrales.

Sólo parte de los criterios arriba enumerados han sido satisfechos para presuntos neurotransmisores en vías neuronales del SNC. El continuo desarrollo de técnicas combinadas immunohistoquímicas, autoradiográficas, de ingeniería genética (hibridización "in situ") y electrofisiológicas ("patch-clamp") hacen suponer que esta caracterización se completará en un futuro no muy lejano.

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

- a) Las *aminas biógenas* (noradrenalina, acetilcolina, adrenalina, serotonina, histamina, dopamina, etc.).

**TABLA 3.1 Familias de péptidos identificados como transmisores en el sistema nervioso central**

| <u>Péptidos hipofisarios</u> | <u>Péptidos opioides</u>       |
|------------------------------|--------------------------------|
| ACTH                         | beta-endorfina                 |
| LH                           | met-encefalina                 |
| beta-lipotropina             | Ieu-encefalina                 |
| alfa-MSH                     | dinorfinas                     |
| TSH                          |                                |
| somatotrofina                |                                |
| prolactina                   |                                |
| ocitocina                    |                                |
| vasopresina                  |                                |
| neurofisinas                 |                                |
|                              | <u>Hormonas digestivas</u>     |
|                              | gastrina                       |
|                              | motilina                       |
|                              | polipéptido pancreático        |
|                              | secretina                      |
|                              | substancia P                   |
|                              | GIP                            |
|                              | CCK-PZ                         |
|                              | bombesina                      |
|                              | péptido His-isoleucina         |
|                              | substancia K                   |
|                              | péptido YY                     |
|                              | péptido His-metionina          |
|                              |                                |
| <u>Hormonas circulantes</u>  |                                |
| angiotensina II              |                                |
| calcitonina                  |                                |
| glucagon                     |                                |
| bradiquinina                 |                                |
| insulina                     |                                |
|                              |                                |
|                              | <u>Hormonas hipofisotropas</u> |
|                              | TRH                            |
|                              | CRH                            |
|                              | somatostatina                  |
|                              | GHRH                           |
|                              | LHRH                           |
|                              |                                |
| <u>Otros péptidos</u>        |                                |
| DSIP                         |                                |
| VIP                          |                                |
| neuropéptido Y               |                                |
| neurotensina                 |                                |
| galanina                     |                                |

- b) Los *aminoácidos* (glutamato, aspartato, ácido  $\gamma$ -aminobutírico [GABA], glicina, taurina, etc.); aunque no son aminoácidos suele incluirse en este grupo a los derivados purínicos (adenosina, ATP).
- c) Los *neuropéptidos* (más de 70 estructuras diferentes identificadas hasta la fecha) (Tabla 3.1).

La mayoría de las sinapsis cerebrales utilizan aminoácidos como neurotransmisores, siendo el *ácido glutámico* o *glutamato* el *transmisor excitatorio* más abundante del SNC. Aproximadamente el 50% de las neuronas existentes (99% de las cuales están localizadas en la corteza cerebral y cerebelosa) utilizan este aminoácido como transmisor. El ácido glutámico es el neurotransmisor de las *neuronas de proyección (tipo Golgi I)* de la corteza cerebral (ver Capítulo 1). Si bien existió controversia acerca de si un aminoácido relacionado, el aspartato, era el transmisor de ciertas sinapsis consideradas como glutamérgicas, la evidencia en favor del glutamato como transmisor es actualmente muy fuerte.

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 (tipo Golgi II)*, que median la integración y procesado de la información en las distintas estructuras corticales y subcorticales. En particular, las interneuronas gabaérgicas median el proceso de antagonismo "centro-periferia", que destaca una vía preferencial de la información neural por inhibición simultánea de la zona circundante. Como veremos en los capítulos correspondientes, el fenómeno de antagonismo "centro-periferia" es de suma importancia en Fisiología Sensorial y Motora.

En interneuronas inhibitorias de la médula espinal, como por ejemplo la *célula de Renshaw*, se identifican dos subpoblaciones conteniendo GABA y glicina, respectivamente. La estricnina, un bloqueante irreversible de la transmisión glicinérgica en los receptores postsinápticos, produce la muerte por parálisis inspiratoria al bloquear el funcionamiento del sistema inhibitorio espinal, a la altura de la motoneuronas de los músculos respiratorios.

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 en forma de "*telaraña*" a grandes áreas cerebrales, disposición anatómica que habla de su *función modulatoria general*, más que de una función de comunicación "punto a punto" entre regiones cerebrales. Algo semejante ocurre para los sistemas *dopaminérgico y colinérgico centrales*. No es de extrañar entonces que se haya vinculado a estos sistemas monoaminérgicos con alteraciones más o menos generalizadas de la función cerebral, como las enfermedades emocionales o el síndrome esquizofrénico (Capítulo 14).

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 post-

ganglionares parasimpáticas y de algunas simpáticas (sistema vasodilatador muscular, glándulas sudoríparas). La *noradrenalina* es el neurotransmisor de las restantes neuronas postganglionares simpáticas.

Los *neuropéptidos* constituyen una familia de neurotransmisores en continuo aumento, como consecuencia de los nuevos desarrollos técnicos (Tabla 3.1). Por técnicas inmunohistoquímicas (generación de anticuerpos específicos para el péptido y revelado posterior de las estructuras que reconocen al anticuerpo en los terminales sinápticos), se han identificado en neuronas centrales y periféricas todo tipo de *hormonas peptídicas*, como las hipofisotropas, adenohipofisarias y neurohipofisarias, hormonas gastrointestinales y otros péptidos hormonales circulantes. Los niveles persisten semanas o meses después de remover la fuente de origen endocrino (lo que habla de una síntesis local en el sistema nervioso). Forman parte de este grupo de neurotransmisores, péptidos pertenecientes a la familia de los *opioides*, de transcendente participación en la vía del dolor, y otras señales peptídicas de comunicación intercelular (Tabla 3.1).

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 nocicepción coexisten *substancia 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 hecho cambiar un concepto considerado como inamovible por mucho tiempo, el llamado *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*, 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 (Fig. 3.1). Estas vesículas son:

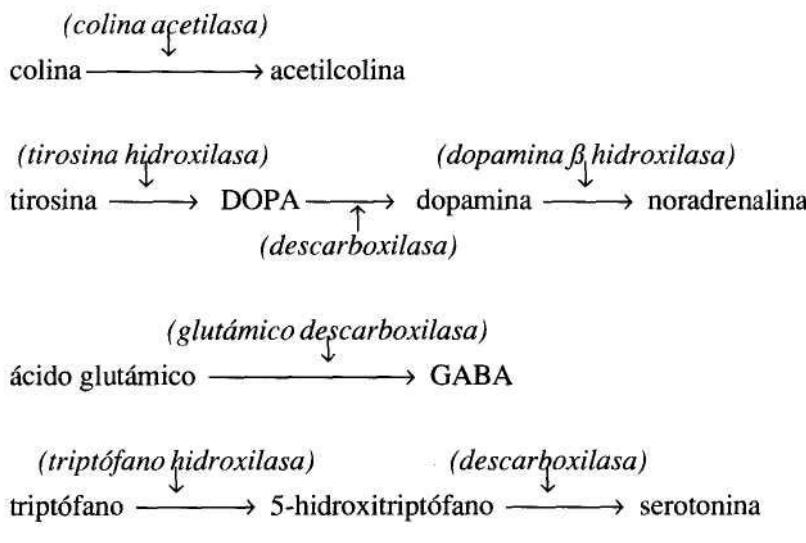
- a) Pequeñas, claras, esféricas para acetilcolina y aminoácidos excitatorios.
- b) Pequeñas, claras, aplanadas para aminoácidos inhibitorios, como el GABA o la glicina.
- c) Pequeñas de centro denso, para aminas biógenas (p. ej., catecolaminas, serotonina).
- d) Grandes de centro denso (péptidos).

Uno de los hechos más sorprendentes, en relación a moléculas neurotransmisoras, ha sido la reciente identificación como tal de un gas, el *óxido nítrico* (NO). NO deriva de la conversión 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  $\text{Ca}^{2+}$ . Al ser NO de naturaleza gaseosa, difunde localmente a través de la membrana celular y activa la síntesis de GMPc en las células vecinas. Esta molécula fue inicialmente deno-

minada EDRF ("endothelium-derived relaxing factor", factor relajante vascular derivado del endotelio), por su actividad relajadora del músculo lisovascular.

Conviene prestar atención a otro aspecto diferencial de las distintas familias de neurotransmisores: *su mecanismo de síntesis*.

Las *aminas biógenas* y los *aminoácidos* son sintetizados por un proceso *enzimático* en los terminales sinápticos. Las enzimas específicas migran al terminal por transporte axoplasmático, formando parte de vesículas, y catalizan en el terminal la síntesis de transmisor a partir de precursores específicos. Se enumeran a continuación algunos ejemplos de esta síntesis enzimática en el terminal sináptico, señalándose las enzimas involucradas:

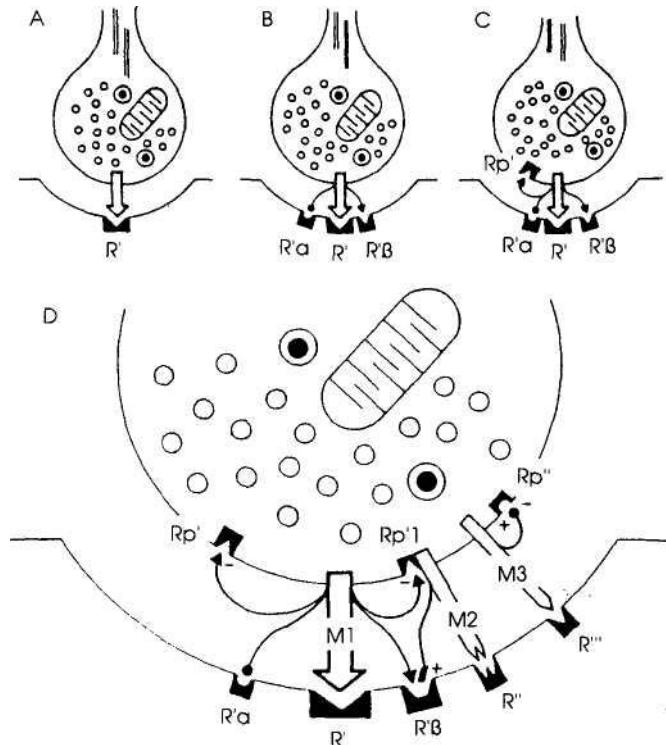


Debido a su naturaleza catalítica, una molécula de enzima participa en la síntesis de miles de moléculas del transmisor; este hecho impide la rápida disminución del contenido del transmisor.

En cambio, todos los *neuropéptidos* descritos 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 *procesado* (por reacciones de acetilación, glicosilación o hidrólisis) mientras estas vesículas migran por transporte axonal hacia el terminal neural (ver para más detalles el capítulo 1).

Debe destacarse que el terminal sináptico 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*.

En la Fig. 3.2 se resumen diversos conceptos actuales de la transmisión química, que han evolucionado de la simple consideración de la sinapsis como mediada por un solo transmisor y a través de un único receptor postsináptico, a la concepción presente, que implica una multiplicidad de señales actuando a través de diversos receptores pre- y postsinápticos.



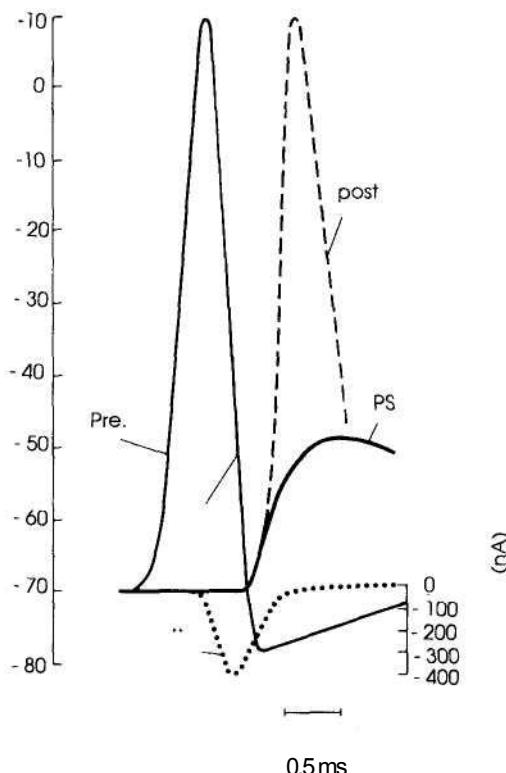
**Figura 3.2** Ilustración esquemática del desarrollo del concepto de transmisión química: (a) Un transmisor actúa sobre un único receptor postsináptico ( $R'$ ). (b) Un transmisor actúa sobre diversos tipos de receptores postsinápticos ( $R'^a$  y 6). (c) Existen además receptores presinápticos ( $Rp'$ ). (d) Concepto actual: Múltiples compuestos ( $M1$ - $M3$ ) se liberan del mismo terminal. Las principales interacciones indicadas en la figura son: (1) inhibición de la liberación del neuropéptido ( $M2$ ) por un transmisor clásico (p.ej., acetilcolina) a través de acción presináptica ( $Rp'1$ ); (2) interacción  $M1$ - $M2$  a nivel del receptor postsináptico ( $R' \beta$ ); (3) facilitación o inhibición de la liberación del transmisor clásico o de la actividad eléctrica en la neurona presináptica por el péptido ( $M3$ ) a través de un receptor presináptico ( $Rp''$ ).

### 3.3 LIBERACIÓN DE NEUROTRANSMISOR

La llegada del potencial de acción al terminal sináptico produce su despolarización (*potencial secretor*). En la membrana del terminal se localizan canales de  $Ca^{2+}$  regulados por voltaje que se abren por la despolarización, permitiendo así la entrada del catión.

El aumento brusco de la concentración citoplasmática de  $\text{Ca}^{2+}$  produce la fusión de las membranas de las vesículas sinápticas con la membrana celular, la apertura de las vesículas sinápticas y el vaciamiento exocitótico de su contenido en la hendidura sináptica. Como el vaciamiento de cada vesícula es total, la cantidad de transmisor liberado será siempre un múltiplo de la concentración unitaria presente en cada vesícula. A esto se lo denomina *liberación cuántica del transmisor*.

La cantidad de vesículas que se fusionan con la membrana, y por lo tanto la cantidad de transmisor liberado, es función del número de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  activados y del tiempo en que éstos permanecen abiertos. En condiciones de ausencia de estimulación neural, existe una colisión espontánea de vesículas con la membrana presináptica y se produce la liberación de cierto número de "cuantos" de transmisor, con producción de despolarización postsináptica. En la placa neuromuscular, estos potenciales excitatorios espontáneos son llamados "*potenciales miniatura*", y representan, cada uno de ellos, la apertura de una vesícula sináptica.



**Figura 3.3** Comparación temporal entre cuatro fenómenos relacionados con la transmisión sináptica: (1) potencial de acción presináptico (pre); (2) corriente de  $\text{Ca}^{2+}$  en la neurona presináptica; (3) potencial excitatorio postsináptico (PS); (4) potencial de acción postsináptico (post). Como puede verse, el retraso sináptico (tiempo entre pre y post) está vinculado con la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en el terminal presináptico (Modificado de Llinás, 1982).

Es de destacar que la inducción de despolarización en el terminal sináptico mediante un electrodo intracelular produce la liberación de transmisor, aun en presencia de bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$  o de  $\text{K}^+$  (p. ej., tetrodotoxina y tetraetilamonio, respectivamente). Sin embargo, la liberación de neurotransmisor se bloquea si se impide la entrada presináptica de  $\text{Ca}^{2+}$  mediante agentes bloqueantes de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , como el verapamil o el ion  $\text{Mg}^{2+}$ . Este experimento indica que no basta la despolarización del terminal para que se libere neurotransmisor, sino que *es imprescindible que se produzca la activación de la entrada presináptica de  $\text{Ca}^{2+}$* . En la Fig. 3.3 se compara el curso temporal de los fenómenos eléctricos durante la liberación de transmisor en la presinapsis.

La *regulación de la liberación de transmisor* se realiza principalmente a nivel de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje-dependientes del terminal sináptico. Esta regulación es de dos tipos:

- a) *Intrínseca a la neurona*, mediante cambios en el potencial de membrana en reposo como consecuencia de la actividad previa neuronal.
- b) *Extrínseca a la neurona*, por señales originadas en el exterior celular. Estas señales pueden ser el propio neurotransmisor o sus precursores, otro transmisor, metabolitos postsinápticos u hormonas.

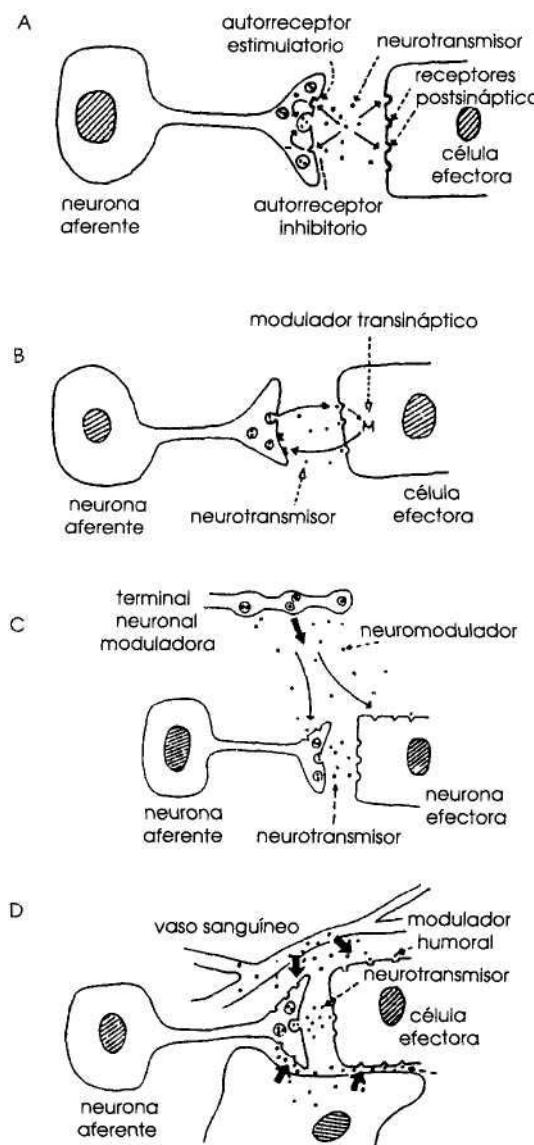
Son ejemplos de *regulación intrínseca*:

- a) La *facilitación*, o liberación de mayores cantidades de transmisor por una entrada creciente de  $\text{Ca}^{2+}$  al terminal como consecuencia de una actividad neuronal continuada.
- b) La *potenciación post-tetánica*, resultado más permanente de la sobreestimulación de una vía, con liberación aumentada del neurotransmisor varios días después de la aplicación 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. Analizaremos este problema en detalle en el Capítulo 16.

La *regulación extrínseca* comprende: (1) procesos mediados por receptores (auto- y heterorreceptores presinápticos excitatorios o inhibitorios); (2) procesos mediados por precursores de neurotransmisores.

Dentro de los fenómenos de *regulación extrínseca mediados por receptores* se distinguen los siguientes tipos (Fig. 3.4):

- La *autorregulación*, mediada por el mismo transmisor, que al interaccionar con autorreceptores presinápticos que lo reconocen, modula su propia liberación. Como ejemplo pueden citarse, en las sinapsis simpáticas noradrenérgicas, a los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  presinápticos, de naturaleza inhibitoria para la liberación de noradrenalina, y a los receptores adrenérgicos  $\beta$  presinápticos, excitatorios para la liberación de noradrenalina (Fig. 3.2 y 3.4).



**Figura 3.4** Modulación de la liberación del neurotransmisor. (A): Autorregulación por receptores presinápticos (p.ej., acción de la noradrenalina sobre receptores inhibitorios de tipo alfa-2). (B): Regulación trans-sináptica a través de una señal generada por el mismo neurotransmisor en la postsinapsis (ej., prostaglandina E2 liberada por estímulo adrenérgico alfa). (C): Regulación heterosináptica o interneuronal a través de la liberación de neurotransmisor de una vía neuronal cercana (p.ej., inhibición presináptica mediada por neuronas gabaérgicas). (D): Regulación humoral, a través de señales provenientes de la circulación general o de las células guiales. Un 5<sup>a</sup>. tipo de regulación extrínseca está dado por la disponibilidad de precursor: en este caso el efecto no está mediado por receptor.

- La *regulación trans-sináptica* implica la acción presináptica de señales liberadas por la postsinapsis como consecuencia de la acción del transmisor, y que, atravesando la brecha sináptica, modifican la liberación del transmisor. Un ejemplo está dado por diversos metabolitos del ácido araquidónico, como las prostaglandinas, producidos en la postsinapsis por acción de la noradrenalina e inhibidores para la liberación del transmisor por efecto presináptico (Fig. 3.2).
- 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 fenómeno es la inhibición presináptica en la neurona sensorial primaria de la nocicepción (transmisor: sustancia P), causada por interneuronas encefalínérgicas del asta posterior de la médula espinal (Fig. 3.4).
- 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 activación de sistemas neuronales que regulan la liberación de LHRH y, en consecuencia, la liberación de LH (Fig. 3.4).

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.

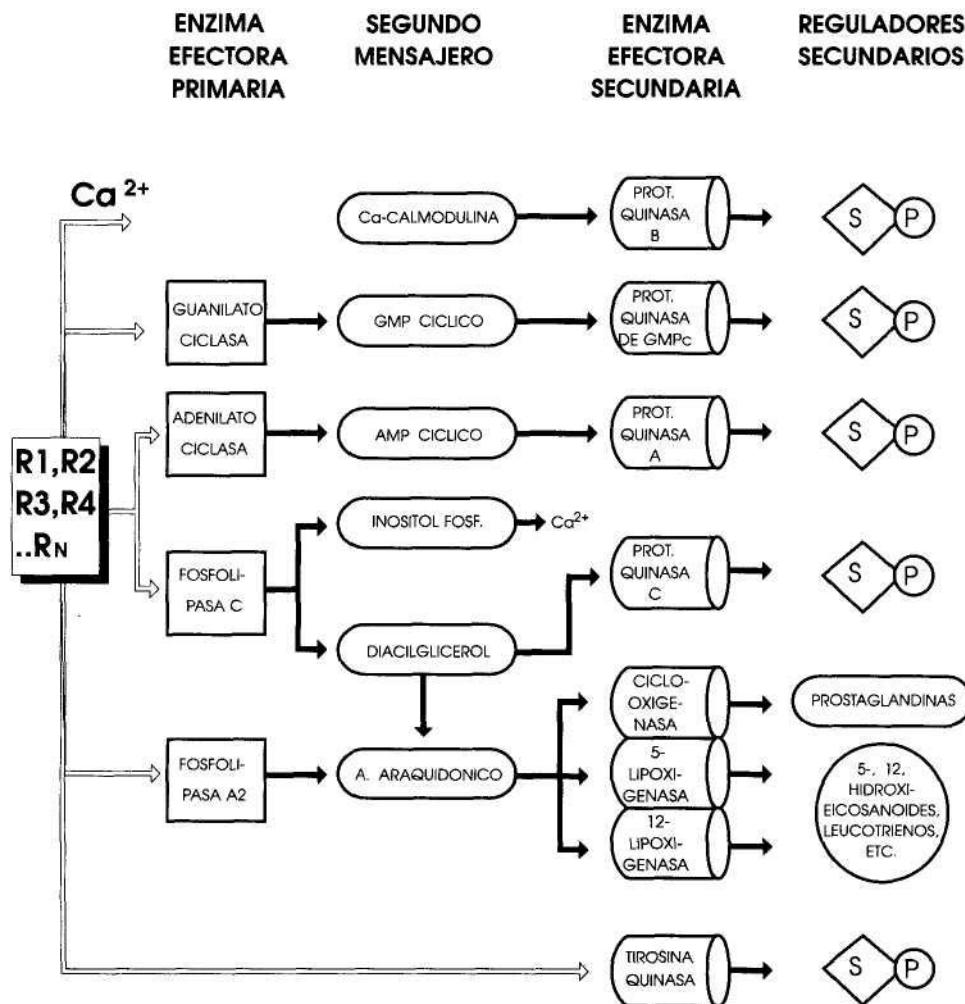
### **3.4 FENÓMENOS POSTSINÁPTICOS EN LA NEUROTRANSMISIÓN QUÍMICA**

El resultado final de la transmisión química, resultante de la unión del neurotransmisor a sus receptores específicos, consiste en un cambio en la *conductancia de la membrana postsináptica* por *apertura* o *cierre* de canales específicos para ciertos iones. En general, el cierre o apertura de canales de membrana se produce por:

- a) *Asociación directa* del complejo neurotransmisor-receptor postsináptico con un canal determinado (*transmisión ionotrópica*).
- b) Mediante la síntesis de un *segundo mensajero intracelular*, desencadenada por la asociación del transmisor con su receptor, siendo este segundo

mensajero el responsable de la modificación de la conductancia de la membrana (*transmisión metabotrópica*).

Un ejemplo de *transmisión ionotrópica* es la transmisión mediada por el receptor colinérgico nicotínico de la placa neuromuscular. El receptor forma parte constitutiva de un canal iónico (o ionóforo) con alta especificidad para el  $\text{Na}^+$  y menor para el  $\text{K}^+$ , y que se abre cuando la acetilcolina se une al receptor. Otro ejemplo de *transmisión ionotrópica* es el del receptor tipo A para el GABA, que forma parte de un complejo supramolecular constitutivo del canal de  $\text{Cl}^-$ , produciéndose un aumento directo de la conductancia al  $\text{Cl}^-$  cuando el GABA se asocia a su sitio receptor. En el caso de la activación del receptor colinérgico nicotínico hay *despolarización postsináptica*, mientras que en el caso de la activación del re-



ceptor A del GABA hay *hiperpolarización* (a no ser que la neurona posea un mecanismo intercambiador de  $\text{CO}_3\text{H}^-$  por  $\text{Cl}^-$ : ver Capítulo 2).

Un ejemplo de *transmisión metabotrópica* es la acción  $\beta$  de la noradrenalina, que produce despolarización postsináptica mediante el aumento de AMPc y subsiguiente fosforilación de canales de  $\text{K}^+$ , con inactivación de ellos. El resultado final de esta acción es la *despolarización postsináptica*, pues aumenta la concentración de  $\text{K}^+$  intracelular. Otro ejemplo de *transmisión metabotrópica* es el efecto tipo B del GABA, vinculado a la disminución de la conductancia al  $\text{Ca}^{2+}$  y, en algunos casos, al aumento de la conductancia al  $\text{K}^+$ . El resultado de esta acción gabaérgica es la *hiperpolarización postsináptica*.

La transmisión ionotrópica es *rápida*, mientras que la metabotrópica es más *lenta*. Este hecho es debido al tiempo de síntesis y migración intracelular del segundo mensajero sintetizado desde la membrana celular hasta su sitio de acción.

Las vías esquematizadas en la página previa resumen el conocimiento actual sobre los segundos mensajeros intracelulares participantes en la transmisión metabotrópica. Con excepción de los metabolitos del ácido araquidónico, el efector intracelular de la activación metabotrópica es siempre una quinasa de proteínas, es decir una enzima fosforilante. Componentes de membranas conocidos genéricamente como proteínas G desempeñan un papel central en la intermediación del mensaje entre los receptores ( $R_1 \dots R_n$ ) y su efecto sobre enzimas o canales.

Los estudios recientes de biología molecular sobre diversos receptores para neurotransmisores indican la existencia de *dos superfamilias estructurales*, que corresponden a los dos tipos de transmisión (ionotrópica y metabotrópica) arriba analizados:

- a) *Receptores asociados a ionóforos*, cuya estructura cuaternaria forma parte de un canal iónico, como en el caso del receptor colinérgico nicotínico, el receptor gabaérgico tipo A, el receptor glicinérgico o los receptores para glutamato del tipo AMPA y kainato. En la mayoría de los casos, la estructura es de cinco subunidades, dos de ellas iguales, que en conjunto constituyen el canal regulado por el transmisor.
- b) *Receptores asociados a proteínas G*, cuya estructura comprende siete porciones proteicas hidrofóbicas que atraviesan la membrana celular, cada una de ellas de unos 20-28 aminoácidos. El canal está ubicado en posición distante al receptor y no forma parte de él; por el contrario, puede ser utilizado por diversos receptores. Los representantes conocidos hasta el momento de esta familia son los receptores adrenérgicos 0:2, 61, 62 y 63, los receptores colinérgicos muscarínicos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub>, la rodopsina, las conopsinas, el receptor para la sustancia K y el receptor tipo B del GABA.

Las consecuencias postsinápticas de los mecanismos ionotrópicos o metabotrópicos aquí citados son las siguientes:

- a) *Despolarización*, que puede llegar por suma espacial o temporal a descargar un potencial de acción. El potencial sináptico despolarizante es llamado *potencial excitatorio postsináptico o PEPS*.
- b) *Hiperpolarización*, con disminución de la excitabilidad postsináptica. El potencial sináptico hiperpolarizante es llamado *potencial inhibitorio postsináptico o PIPS*.

Describiremos a continuación los fenómenos electrofisiológicos que se producen en la sinapsis tomando como ejemplo en primer término la sinapsis más conocida: la *placa neuromuscular o placa motora*, y analizando posteriormente los datos disponibles sobre PEPS y PIPS en *sinapsis cerebrales*.

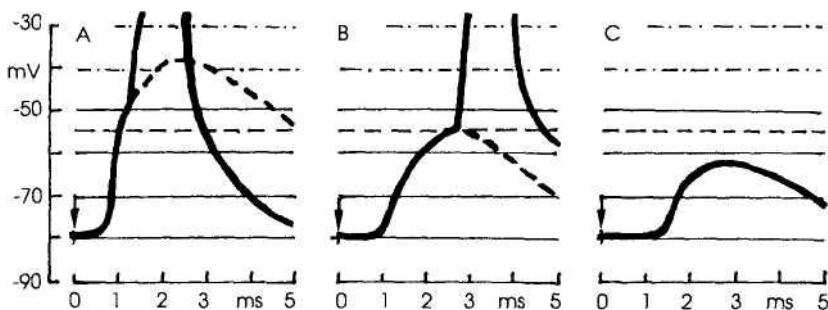
Se denomina *placa neuromuscular o motora* a la sinapsis que establece la motoneurona espinal con la fibra muscular esquelética. Esta sinapsis fue la primera estudiada debido a que el tamaño de la fibra muscular permite la fácil inserción de electrodos de registro y a que, en general, es posible identificar electrofisiológicamente a la motoneurona inervante en el asta anterior de la médula espinal. En efecto, gran parte de los conocimientos sobre fisiología sináptica han sido obtenidos en esta preparación experimental.

Las motoneuronas espinales utilizan *acetilcolina* como neurotransmisor. Recientemente, un neuropéptido, *galanina*, ha sido identificado como posible co-transmisor. Los receptores colinérgicos, de tipo nicotínico, se encuentran concentrados en la porción de la fibra muscular que se halla por debajo de las terminaciones sinápticas de las motoneuronas (región de la *placa terminal*).

La acetilcolina liberada por estimulación de la motoneurona produce, por interacción con los receptores nicotínicos, un PEPS llamado "*potencial de placa*". A diferencia de la mayoría de los potenciales sinápticos, cuya amplitud alcanza unos 2 mV, el potencial de placa es de gran amplitud (50-60 mV) e *invariablemente dispara un potencial de acción* en la fibra muscular (ya que supera los 15 mV del umbral). Con objeto de estudiar este potencial de placa debe utilizarse el curare, un bloqueante de receptores nicotínicos, en dosis submáximas adecuadas como para disminuir a niveles subumbrales la amplitud del PEPS, y así bloquear el potencial de acción (Fig. 3.5).

La acetilcolina produce el potencial de placa a través de un efecto ionotrópico. El receptor nicotínico de la placa neuromuscular es una proteína de membrana de tipo intrínseco de 275.000 Da compuesta por cinco subunidades (dos de ellas idénticas) con la siguiente composición:  $\alpha_2 - \beta - \gamma - \delta$ . La asociación de las cinco subunidades constituye el canal de iónico regulado por acetilcolina. El sitio de unión nicotínico está sobre las dos subunidades alfa. Como se mencionó más arriba, esta estructura pentamérica es compartida por otros receptores como el tipo A del GABA y el receptor de la glicina.

Como consecuencia de la *desnervación muscular*, los receptores nicotínicos, concentrados en la región postsináptica de la placa neuromuscular, se dispersan por toda la superficie de la fibra muscular. Esto produce un *aumento de la respuesta muscular a la acetilcolina*, detectándose también aumento de la respuesta a otros estímulos inespecíficos (*supersensibilidad por desnervación*).



**Figura 3.5** Demostración del potencial de placa. De izquierda a derecha, agregado de cantidades crecientes de curare al medio de incubación de una fibra muscular cuyo nervio motor es estimulado (flechas). La amplitud del PEPS registrado en el músculo disminuye y la concentración mayor de curare ya no alcanza -55 mV, el umbral para el potencial de acción.

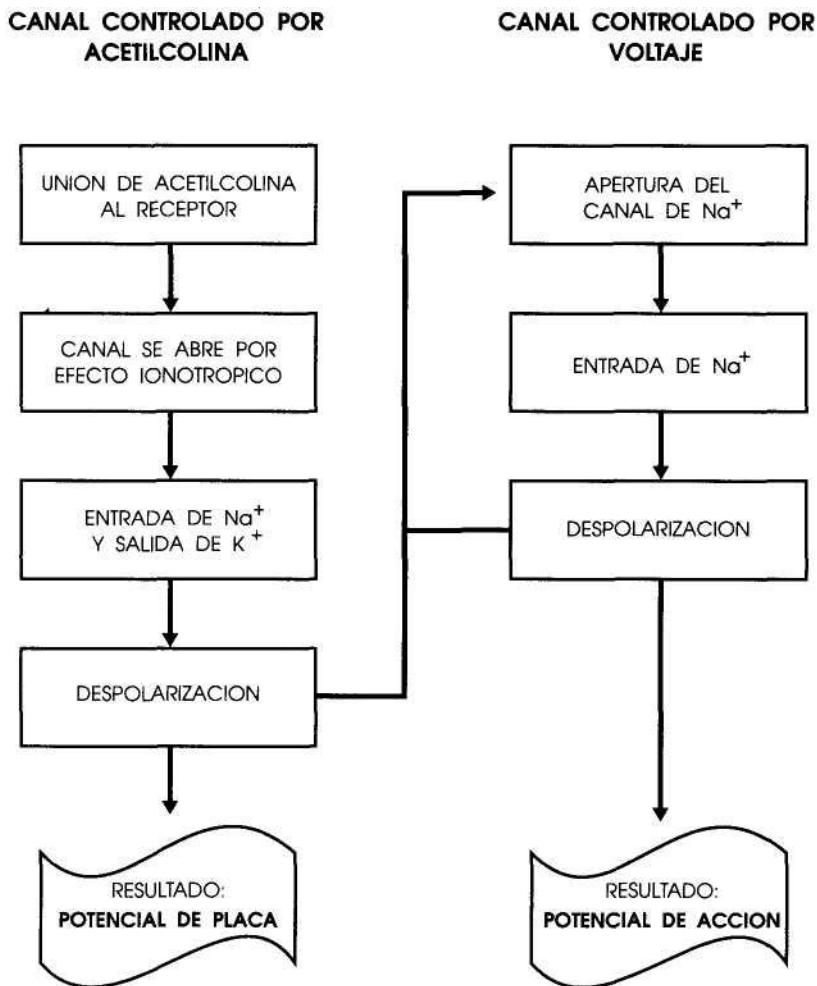
Aunque la acetilcolina es rápidamente inactivada por la enzima *acetilcolinesterasa* presente en la membrana postsináptica, su inactivación no es tan rápida como para explicar la fase descendente del PEPS. Dos fenómenos son responsables de la fase descendente del PEPS en la placa motora:

- Las *propiedades del canal* (que pasa por un *estado refractario* a la activación antes de volver al estado excitabile).
- La constante de tiempo de la membrana postsináptica. La conductancia unitaria de cada uno de estos canales es de  $30 \times 10^{-12}$  S, su apertura es "*todo o nada*", y la activación de un canal produce un cambio en el potencial de membrana de unos 0,3 V, por lo que se requiere la activación de unos 160.000 - 200.000 canales para obtener un PEPS de 50-60 mV.

En el esquema de la página siguiente se representan las diferencias y semejanzas entre los canales voltaje-dependientes que hemos analizado al describir al potencial de acción y el canal regulado por acetilcolina de la placa neuromuscular. Entre las diferencias pueden mencionarse dos fundamentales:

- El movimiento de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  durante el potencial de acción es *secuencial*, aumentando primero la  $g_{\text{Na}}$  y luego la  $g_{\text{K}}$ . En cambio, en el potencial de placa hay incremento *simultáneo* de ambas conductancias.
- El incremento en la  $g_{\text{Na}}$  (y también en la  $g_{\text{K}}$ ) durante el potencial de acción es *regenerativo*, abriéndose un número creciente de canales en función de la despolarización progresiva (*respuesta "todo o nada"*). En la placa motora el potencial registrado no es regenerativo.

Estas diferencias se deben a la especificidad y naturaleza de la regulación de los canales iónicos. Los canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  participantes en la génesis del poten-



cial de acción son entidades discretas e independientes, reguladas por el potencial de membrana y con una especificidad marcada para el ion respectivo. Hemos examinado en el circuito equivalente (Capítulo 2) las fórmulas siguientes:

$$INa = gNa \times (Vm - E_{Na}) \text{ ó } IK = gK \times (Vm - E_K)$$

Por estas fórmulas puede deducirse que el clampeo de voltaje del potencial de membrana ( $V_m$ ) en el valor del potencial de equilibrio electroquímico del ion ( $E$ ) produce la abolición del flujo iónico en el canal respectivo ( $I = 0$ ) (ver Fig. 2.10). Puede así calcularse el llamado "*potencial de reversión*", que es el potencial al que debe fijarse el  $V_m$  para que la corriente sea 0.

Durante el potencial de acción, el potencial de reversión obtenido experimentalmente es de +55 mV (el valor de  $E_{Na}$ ), mientras que durante el PEPS de la placa terminal producido por acción nicotínica de la acetilcolina el valor del poten-

cial de reversión es de aproximadamente 0 mV, intermedio entre el  $E_K$  (-75 mV) y el  $E_{Na}$  (+55 mV). La interpretación de estos resultados es que durante la *fase ascendente del potencial de acción* se abren canales iónicos específicos para  $Na^+$ , mientras que durante el PEPS los canales abiertos dejan pasar tanto  $Na^+$  como  $K^+$ .

En la membrana de la fibra muscular esquelética *coexisten en paralelo canales regulados por acetilcolina con canales de  $Na^+$  y  $K^+$  dependientes de voltaje*. Son los potenciales de acción generados por estos últimos los que aseguran la generalización de la despolarización a toda la fibra muscular (Tabla 3.2).

A pesar de ser la sinapsis más conocida y estudiada, debe notarse que la sinapsis de la placa neuromuscular es atípica en relación con el resto de las sinapsis del sistema nervioso. Las diferencias entre la sinapsis de la placa motora y el resto de las sinapsis pueden resumirse de la siguiente forma:

- a) La mayoría de las células musculares reciben inervación de una sola motoneurona, mientras que una neurona central recibe numerosas conexiones sinápticas ( $10^4$  de promedio).
- b) Todas las conexiones sinápticas de una fibra muscular esquelética son de tipo excitatorio y dan origen invariablemente a PEPS, mientras que las neuronas centrales reciben tanto sinapsis excitatorias (y por lo tanto presentan PEPS) como sinapsis inhibitorias, observándose hiperpolarización (PIPS).
- c) En la placa neuromuscular, cada PEPS es de intensidad suficiente como para producir un potencial de acción mientras que en las sinapsis centrales los PEPS y PIPS deben sumarse espacial y temporalmente para alcanzar el umbral de descarga del potencial de acción (son excepción, como veremos en el Capítulo 11, las sinapsis entre las fibras trepadoras y las células de Purkinje del cerebelo).

En las *sinapsis centrales*, los PEPS y PIPS se producen como consecuencia de la acción de neurotransmisores por mecanismos ionotrópicos o metabotrópicos, a nivel de alguno de los canales enumerados en la Tabla 2.2. Pueden enumerarse cuatro posibilidades:

- a) *Despolarización por apertura de canales* (p. ej., efecto nicotínico de la acetilcolina sobre el canal de  $Na^+ - K^+$ ).
- b) *Despolarización por cierre de canales* (p. ej., efecto muscarínico de la acetilcolina sobre el canal de  $K^+$  tipo "M").
- c) *Hiperpolarización por apertura de canales* (p. ej., efecto tipo A del GABA sobre el canal de  $Cl^-$ ).
- d) *Hiperpolarización por cierre de canales* (p. ej., efecto de algunos péptidos sobre una muy restringida población de canales de  $Na^+$  o  $Ca^{2+}$  regulables por neurotransmisor que permanecen abiertos en reposo).

Durante mucho tiempo se ha considerado que no existían PEPS con características regenerativas y que éstas eran privativas del potencial de acción. Hemos vis-

to que dicha ausencia de características regenerativas es una de las diferencias entre los canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  regulados por acetilcolina en la placa motora y los de  $\text{Na}^+$  voltaje-dependientes del axón. Sin embargo, recientemente se han descrito *fenómenos regenerativos* en sinapsis centrales de tipo glutamérico, el neurotransmisor más difundido en el SNC.

Cinco grupos generales de receptores para glutamato y otros aminoácidos excitatorios han sido identificados en el SNC y se los ha denominado según los análogos activos. Estos cinco grupos son:

- a) Receptores para AMPA, de tipo ionotrópico, en el cual el agonista activa un canal de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  semejante al nicotínico, constituido en parte por el receptor (los receptores AMPA están muy difundidos en el SNC).
- b) Receptores para kainato, semejantes a los de AMPA, pero de distribución más restringida.
- c) Receptores NMDA (por el análogo N-metil-D-aspartato, también ionotrópico, con múltiples sitios alostéricos de regulación).
- d) Receptor metabotrópico, activado por los análogos quisqualado y trans-ACPD, que estimulan la hidrólisis de fosfoinosítidos (es un receptor asociado a proteínas G).
- e) Receptores para 1-AP4, de tipo inhibitorio, que median la respuesta hiperpolarizante del glutamato en las células bipolares "on-center" de la retina (Capítulo 5) y la inhibición presináptica en algunas vías centrales (p. ej., hipocampo); no están totalmente definidas las características de este último tipo de receptores glutaméricos.

El receptor NMDA de las sinapsis glutaméricas, está vinculado al canal de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje-dependiente y requiere para su activación:

- 1) La liberación de glutamato de la presinapsis.
- 2) Una despolarización parcial de la postsinapsis, ya que a un potencial de membrana de reposo el efecto del glutamato es bloqueado por  $\text{Mg}^{2+}$ .

Las *características regenerativas* del receptor glutamérico NMDA se observan a un valor de  $V_m$  ligeramente despolarizante, ya que se produce entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  y mayor despolarización, que, a su vez, abre mayor número de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje. El *ciclo de retroalimentación positiva* que se genera lleva a la despolarización permanente postsináptica.

Estudios recientes indican que el ciclo regenerativo del receptor glutamérico NMDA desempeña un papel central en procesos fisiológicos y patológicos cerebrales de transcendencia, como la memoria y aprendizaje, la epilepsia o la isquemia vascular cerebral. En esta última, por ejemplo, se piensa que la lesión vascular activa cantidades crecientes de receptores NMDA, lo que conduce a la lesión neuronal irreversible producida por la despolarización permanente de la neurona (de aquí que diversos aminoácidos como el glutamato sean denominados "excitoxicos").

La participación de los cambios en la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  libre intraneuronal en diversos procesos fisiológicos y patológicos ha llevado a un estudio detallado del *ciclo de vida* neuronal de este catión. Analizaremos a continuación los aspectos principales de la regulación intracelular del  $\text{Ca}^{2+}$ .

En reposo, la concentración intraneuronal de  $\text{Ca}^{2+}$  es de  $10^{-7}$  M. Para actuar como señal, el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular debe aumentar de 1.000 a 10.000 veces. La introducción de técnicas como el "patch-clamp" y de indicadores fluorescentes intracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$ , como los del grupo quin-2/fura-2, han significado un considerable avance en el estudio de esta señal intracelular.

Los canales de membrana para el  $\text{Ca}^{2+}$  en células nerviosas han sido tradicionalmente clasificados en dos grandes grupos:

- a) *Canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje.*
- b) *Canales de  $\text{Ca}^{2+}$  regulados por transmisor.*

Sin embargo, esta clasificación ha demostrado ser inadecuada porque:

- 1) Existen canales de  $\text{Ca}^{2+}$  operados por transmisor con dependencia del voltaje, como se ha visto en el caso del receptor glutamérico NMDA.
- 2) Existen canales voltaje-dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  modulados por transmisor, como analizamos al hablar de la regulación extrínseca de la liberación de transmisor.

El estudio de neuronas por medios electrofisiológicos y de marcadores fluorescentes ha indicado la existencia de tres tipos de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje en las neuronas:

- a) *Canales de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje-dependientes T* (por "Transitorio", de duración breve, y activables con pequeñas despolarizaciones).
- b) *Canales de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje-dependientes L* (de "Larga duración").
- c) *Canales de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje-dependientes N* (que no es "ni" T "ni" L, presentando características intermedias entre ambos).

Dos son las causas que producen el aumento de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intraneuronal observado durante la actividad neural:

- a) *Incremento de la gCa* de la membrana, mediada por los canales arriba mencionados.
- b) *Activación de una bomba intercambiadora Na/Ca*, producida por el aumento de  $\text{Na}^+$  intracelular durante la despolarización.

El  $\text{Ca}^{2+}$  es un poderoso mensaje intracelular. En función de la región de la neurona considerada y de la duración del incremento de  $\text{Ca}^{2+}$ , el catión induce diversos fenómenos tales como la liberación de transmisor, el aumento de  $\text{gK}$ , la acti-

vación de diversas enzimas (p.ej., proteína quinasas B y C), cambios en el metabolismo mitocondrial, etc.

Estas variadas acciones del  $\text{Ca}^{2+}$  han hecho que existan en la célula diversos mecanismos para limitar su efecto en el tiempo. Cuando la *neurona se repolariza*, y por lo tanto los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  se cierran, declinando la  $\text{gCa}$ , son dos los mecanismos que disminuyen la concentración intracelular del catión:

- 1) Por la *bomba intercambiadora Na/Ca* (en este caso con flujo neto de  $\text{Ca}^{2+}$  hacia fuera), difusión del catión a través de la membrana y con asociación con proteínas extracelulares como la *parvoalbúmina* (mecanismo rápido, de aproximadamente 1 msec de duración).
- 2) *Captación por el retículo endoplasmático liso* (mecanismo más lento, de aproximadamente 10 msec de duración).

Hasta aquí hemos analizado diversos aspectos de la transmisión química de información neural en la sinapsis. Es el momento de plantear el *porqué de tantos transmisores* para un efecto final que se resume en hiper o despolarización postsináptica. Este es un punto de gran interés, porque el análisis de la respuesta neuronal indica que ella tiende a ser *característica de cada grupo neuronal en forma, tiempo y espacio*, como analizaremos en el punto siguiente.

Es posible que cada mensaje contenga información específica codificada a través de una manera distinta de abrirse o cerrarse los canales respectivos, lo que se verifica con técnicas de registros de canales aislados ("patch-clamp"). Algunos transmisores abren más veces en la unidad de tiempo un determinado canal; otros lo dejan más tiempo abierto sin aumentar la frecuencia de apertura. La razón última de esta variedad de respuesta se desconoce, pero seguramente está ligada a la extrema versatilidad y capacidad de comunicación de las neuronas.

### 3.5 LAS DENDRITAS COMO UNIDADES DE PROCESADO DE INFORMACIÓN

Durante su función normal la mayoría de los tipos neuronales en el SNC pueden reconocerse por los *perfíles de descarga eléctrica*, en particular, su frecuencia y distribución de trenes de impulsos. Hoy se sabe que estas "*huellas digitales neuronales*" son consecuencia general de las propiedades activas de las dendritas.

Como vimos en este capítulo, la compartimentalización de los contactos sinápticos otorga a las dendritas el carácter de *unidades de procesado de información*. Se ha demostrado que, superado el umbral, la suma de PEPS y PIPS en una dendrita genera patrones de descarga múltiple, específicos de la neurona examinada. Esta relación *no linear* entre entrada y salida de la información neuronal (pues ante una misma combinación de PEPS y PIPS de entrada, la salida de cada neurona es particular de ella), se debe a la interacción entre *canales controlados por transmisor* y *canales voltaje-dependientes* (como los de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Na}^+$ ) en las porciones adyacentes, no sinápticas, de la membrana dendrítica.

Hemos analizado ya que los diferentes canales difieren entre si no sólo en su especificidad iónica sino en su velocidad de apertura. La suma de los diversos canales componentes y su distribución "geográfica" en la célula, confieren el carácter particular a la respuesta neuronal dentro de un variado repertorio de posibilidades. Esta situación permite identificar a la neurona por su *perfil de descarga eléctrica*.

Puede así afirmarse que la respuesta postsináptica ante una estimulación presináptica presenta dos cambios eléctricos (corrientes) fundamentales:

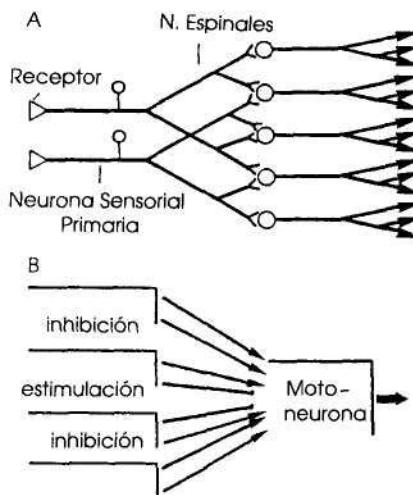
- a) Una corriente *restringida a la porción sináptica de la membrana dendrítica*, dependiente de la acción ionotrópica o metabotrópica del neurotransmisor.
- b) Una corriente *distribuida en las porciones no sinápticas de la membrana somato-dendrítica*, con una duración determinada por la cinética de la interacción entre canales voltaje-dependientes de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  de esta región neuronal.

Puede, en conclusión, postularse que la función de la actividad presináptica es la de *iniciar y dar forma a modos preprogramados de respuesta de la postsinapsis*, es decir, por la situación anatómica y concentración relativa de los diversos canales. Este concepto está alejado del tradicional, que veía a la actividad presináptica como generadora, en forma absoluta, de la respuesta postsináptica. Los canales dendríticos dependientes de voltaje son también susceptibles de modificación por neurotransmisor a través de fenómenos principalmente metabotrópicos (por segundos mensajeros).

### 3.6 CIRCUITOS SINÁPTICOS

Los distintos tipos de sinapsis descritos en el presente capítulo son la base de una serie de *circuitos neuronales* ampliamente distribuidos en el SNC. La finalidad de estos circuitos es la *amplificación* de señales sinápticas débiles, la *atenuación* de señales demasiado intensas, la mayor *definición de contrastes* y, en general, el mantenimiento de un *nivel óptimo de función* de los grupos neuronales. Estas *redes neuronales* tienen ciertas semejanzas con los circuitos integrados, elementos electrónicos básicos prefabricados que desempeñan funciones predefinidas y estereotipadas, y que pueden asociarse modularmente para constituir un sistema electrónico. Analizaremos a continuación los circuitos sinápticos más comunes en el SNC.

En la Fig. 3.6A se ejemplifican los conceptos de *convergencia* y *divergencia* en el sistema nervioso. Las neuronas representadas corresponden a neuronas sensoriales primarias, cuyo soma se encuentra en los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal. La prolongación central de estas neuronas entra en la médula por las raíces dorsales y se divide en varias colaterales. Esta *divergencia* tiene como finalidad hacer accesible la información aferente en forma simultánea a varios



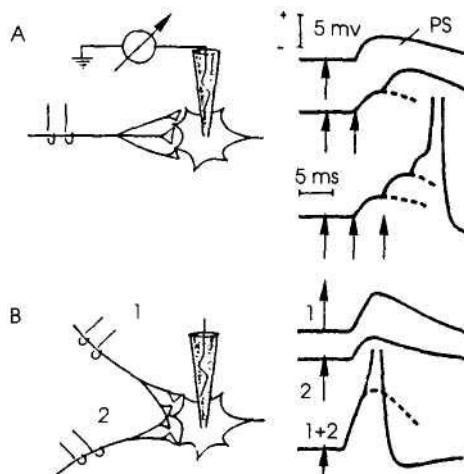
**Figura 3.6** Representación esquemática de los principios de divergencia y convergencia. En A se muestra la convergencia de dos fibras aferentes de la raíz dorsal sobre neuronas espinales; los axones de estas neuronas divergen a su vez en numerosas colaterales. En B se muestra la convergencia de influencias excitatorias e inhibitorias sobre una única motoneurona: la que sirve de "vía final común".

segmentos del SNC. Tal distribución anatómica está tan difundida en el sistema nervioso, que se habla de un *principio de divergencia de la conectividad neural*.

También en la Fig. 3.6A se muestran dos fibras aferentes cuyos axones se proyectan cada uno a cuatro neuronas, de tal forma que tres de las cinco neuronas del circuito reciben conexión de ambas fibras aferentes. Es decir, desde el punto de vista de las neuronas espinales, las dos fibras aferentes convergen sobre ellas. La mayoría de las neuronas del SNC reciben contactos sinápticos de cientos a decenas de miles de neuronas, por lo que se habla de un *principio de convergencia de la conectividad neural*.

Un ejemplo de esta convergencia está dado en la Fig. 3.6B. Como promedio, unos 10.000 colaterales axónicos terminan sobre una motoneurona alfa, proveniente de la periferia y de diversas regiones del SNC. Como estos contactos sinápticos son tanto excitatorios como inhibitorios, depende de la suma y dirección de los procesos que actúan en cada momento el que una motoneurona descargue o no un potencial de acción. Es decir, las neuronas *procesan e integran los PEPS y PIPS que se producen sobre su membrana*.

¿Cómo se efectúa la integración sináptica? En la Fig. 3.7 se muestran algunos ejemplos. La neurona estimulada en A de forma repetida responde, por poseer una constante de tiempo prolongada (p. ej., 10 mseg), con un potencial de acción ante 2 PEPS subumbrales sucesivos. A este proceso se le llama *suma temporal*, y hemos discutido sus bases electrofisiológicas en el Capítulo 2. La suma temporal tiene trascendencia pues muchos procesos neurales (p. ej., la descarga de un re-



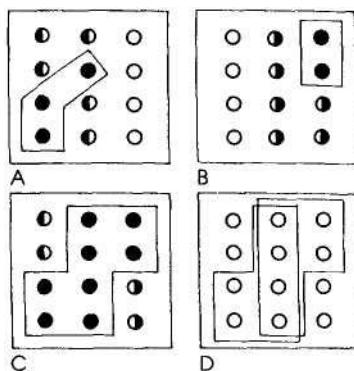
**Figura 3.7** Sumación en el sistema nervioso. A: suma temporal: un estímulo simple (flecha) o dos estímulos (2 flechas con un intervalo de 4 mseg) producen PEPS subumbráles; el tercer estímulo (3 flechas) dispara el potencial de acción. B: suma espacial: los estímulos 1 y 2 disparan individualmente PEPS subumbráles; la coincidencia de ambos produce un potencial de acción.

ceptor) se dan repetitivamente y pueden sumarse para producir una estimulación supraumbral de la sinapsis.

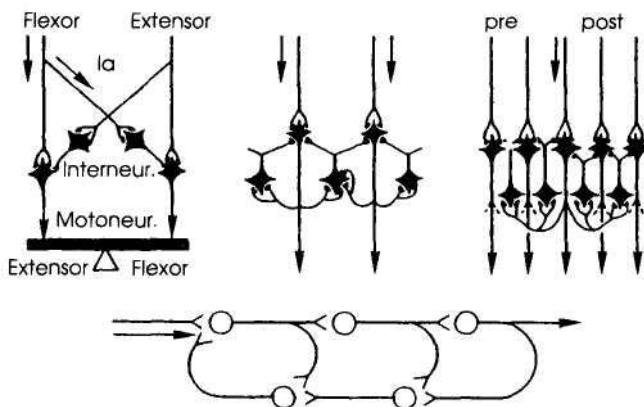
En la Fig. 3.7B se ejemplifica el proceso de *suma espacial*, vinculado con la constante de espacio (ver Capítulo 2). La estimulación de cada uno de los axones produce PEPS subumbráles, mientras que la estimulación simultánea de ambos da lugar a *suma espacial*, siempre que alcance a la zona de decisión de la neurona, localizada en general en el cono axonal.

Sin embargo, en el mismo esquema de la Fig. 3.7 puede ocurrir que la sobreestimulación de los axones aferentes con estímulos *supraumbráles*, es decir, capaces de disparar cada estímulo un potencial de acción, conduzca al fenómeno de *occlusión*. Como en este caso cada uno de los axones aferentes es capaz de inducir el disparo de un potencial de acción, la estimulación simultánea de dos de ellos sigue produciendo un único potencial de acción (recuérdese que éste es "*todo o nada*"), con "*occlusión*" del otro (Fig. 3.8).

En la Fig. 3.9 se muestran tres tipos de *circuitos inhibitorios* muy comunes en el SNC. El circuito de la izquierda de la Fig. 3.9 corresponde al de la *inhibición reciproca*. Una fibra aferente (la) estimula a la motoneurona del músculo agonista y simultáneamente inhibe, a través de una interneurona inhibitoria, la motoneurona del músculo antagonista. Nótese que la motoneurona del músculo antagonista es inhibida sin haber descargado previamente (inhibición anticipatoria, más conocida por *inhibición "feed-forward"*).



**Figura 3.8** Los gráficos A-C describen un ejemplo de sumación espacial. La población de 12 neuronas tiene 4 (fila media) que pueden ser excitadas por dos entradas aferentes (fila media A-C). Cuando se estimula una de estas entradas (A) se produce respuesta subumbral en 3 neuronas de la fila media ( $\circ$ ) y supraumbral en 1 ( $\bullet$ ). Cuando se estimula B, hay estimulación subumbral de las 4 neuronas. Cuando se estimulan las 2 aferencias simultáneamente (C) el resultado es mayor que la suma de A y B por separado ( $8 > 3+2$ ). Oclusión (D): Si la excitación es supraumbral en las 4 neuronas de la fila media ante la estimulación de A o B, la activación simultánea produce excitación de un número menor de neuronas que las sumas individuales ( $8 < 6+6$ ).



**Figura 3.9** Circuitos neuronales típicos. De izquierda a derecha: circuito de inhibición recíproca, circuito de la célula de Renshaw (feed-back negativo a través de inhibición pre o postsináptica), circuito de inhibición lateral. Abajo: circuito reverberante o de feedback positivo.

El circuito central de la Fig. 3.9 corresponde a la denominada *retroalimentación negativa o inhibición "feedback"*. Una motoneurona se inhibe a sí misma a través de una interneurona inhibitoria (denominada en la médula espinal, célula de Renshaw). Nótese que es la *misma neurona* la que activa una señal inhibitoria de su propia actividad.

El circuito de la derecha de la Fig. 3.9 representa un tipo de inhibición mixta "feed-back" y "feed-forward", llamada *inhibición lateral*. En este caso, la interneurona no sólo inhibe a la neurona que la ha estimulado ("feed-back"), sino que también inhibe a las neuronas laterales, las que no han sido estimuladas aún. Este fenómeno de inhibiciones combinadas produce un intenso efecto de *inhibición lateral*, es decir, se destaca la actividad del centro del espacio neural, no sólo porque es dicho centro, sino también porque se inhibe la periferia del espacio neural. Como veremos en los próximos capítulos, este fenómeno de *contraste centro-periferia* es de suma importancia en el procesado de la información neural. La inhibición lateral por la interneurona inhibitoria puede ejercerse a nivel pre- o postsináptico (Fig. 3.9).

El circuito inferior de la Fig. 3.9 corresponde a un *círculo reverberante*. Al ser todas las neuronas del ejemplo excitatorias, el efecto que se produce es de *retroalimentación ("feed-back") positiva*. Una vez desencadenada la excitación, el circuito reverbera porque es capaz de generar de forma autosostenida su excitación.

Las diferentes combinaciones de los circuitos mencionados dan origen a la variedad de organizaciones neuronales presentes en áreas cerebrales. Esta variabilidad puede esquematizarse en tres tipos de organizaciones básicas.

La *primera organización*, llamada "*conexión punto a punto*", es la que comprende las neuronas de proyección, uno de los dos tipos de neuronas Golgi I que mencionáramos en el Capítulo 1. Esta organización es la responsable de la transmisión de información *entre* áreas cerebrales, (p. ej., las distintas vías sensoriales y motoras que más adelante analizaremos).

La *segunda organización*, denominada *círculo local*, está mediada por neuronas de tipo Golgi II, sin axón prominente. Esta organización neuronal da origen a los circuitos de procesado de información neural en cada una de las áreas cerebrales.

La *tercera organización*, "*en telaraña*", corresponde a la de las neuronas monoaminérgicas de tipo Golgi I del mesencéfalo. Estas neuronas tienen la particularidad de que su axón se ramifica notablemente, inervando numerosas áreas del telencéfalo, diencéfalo y romboencéfalo. Tal distribución es indicativa de la función de estos sistemas neuronales: los que proveen una "*activación de base*" o permisiva para la actividad de las conexiones punto a punto, o la de los circuitos locales. Veremos en el Capítulo 14 su importancia en los procesos emocionales y motivacionales.

### 3.7 ETAPAS DE LA NEUROTRANSMISIÓN QUÍMICA

A modo de resumen enumeraremos los fenómenos fisiológicos que tienen lugar en una sinapsis química tipo del SNC o periférico, y mencionaremos los *mecanismos de terminación de la acción del neurotransmisor*, que hasta ahora no hemos analizado.

Substancias llamadas *neurotransmisores*, que comprenden uno o varios representantes de tres familias (aminas biógenas, aminoácidos, neuropéptidos) se almacenan en vesículas de los terminales sinápticos. Estas vesículas han captado al neurotransmisor o a algunos de sus precursores inmediatos, como resultado del proceso de síntesis en el terminal (aminas biógenas, aminoácidos). En el caso de los neuropéptidos, el precursor se les ha incorporado tempranamente en el cuerpo celular, en el momento de formación de la vesícula en el aparato de Golgi. Este precursor proteico de alto peso molecular se procesa durante el tiempo de transporte hacia el terminal (*transporte axoplasmático*). La regla es que coincidan diversas especies de neurotransmisores en los terminales sinápticos, un fenómeno conocido como *co-transmisión*.

Las vesículas almacenadas en el terminal ocasionalmente interaccionan con la membrana postsináptica, abriéndose *exocítoticamente* y volcando la totalidad de su contenido hacia la hendidura sináptica. Este contenido por lo general no representa una sola especie molecular; por ejemplo, la vesícula noradrenérgica contiene noradrenalina, ATP, proteínas específicas llamadas cromograninas, y dopamina-beta-hidroxilasa, la última enzima en la biosíntesis de noradrenalina.

Ante la llegada del potencial de acción al terminal se abren canales de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje-dependientes y aumenta el nivel intracelular de calcio. Por un proceso en el que intervienen proteínas del citoesqueleto, se produce a continuación la fusión de un cierto número de vesículas con la membrana sináptica y su apertura (*exocitosis*). El número de vesículas que se abren es función del número de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  activados y de la duración promedio de esta activación. La cantidad de transmisor liberado es un múltiplo tanto del número total de vesículas presentes como del contenido unitario de cada vesícula. Esta es la base de la hipótesis sobre la *liberación cuántica* del neurotransmisor.

Una vez liberados el o los neurotransmisores difunden en la brecha sináptica y actúan post- y presinápticamente.

*Postsinápticamente*, se unen a sitios receptores de la membrana postsináptica e inducen la apertura o cierre de canales iónicos activos que, en reposo, están cerrados o abiertos. Este fenómeno puede producirse:

- a) *Ionotrópicamente*, debido a que el complejo neurotransmisor-receptor forma parte constitutiva del canal iónico.
- b) *Metabotrópicamente*, a través de la síntesis de un segundo mensajero inducida por la interacción del complejo hormona-receptor con una proteína G, que modifica la estructura del canal iónico, en general por fosforilación.

El resultado de estos procesos es la *despolarización* (PEPS) o la *hiperpolarización* (PIPS) postsináptica. La duración de estos fenómenos dependerá de los mecanismos participantes, siendo rápida en los procesos ionotrópicos y más lenta en los metabotrópicos.

*Presinápticamente*, los neurotransmisores pueden modificar su propia liberación a través de autorreceptores presinápticos que, en última instancia, aumentan o disminuyen el número de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  activados por la despolarización del terminal. Otros moduladores de la liberación de transmisor actúan a través de heterorreceptores presinápticos (también a través de canales de  $\text{Ca}^{2+}$ ) o por disponibilidad del sustrato. Las vesículas descargadas son reciclables y pueden o no recargarse de neurotransmisor.

El fenómeno de la neurotransmisión *es fugaz*. Esta fugacidad se logra por eficaces mecanismos de *terminación de la acción del neurotransmisor*, que implican uno de los tres mecanismos siguientes:

*El primer mecanismo*, operativo para las aminas biógenas y los aminoácidos, consiste en un proceso activo de recaptación por el terminal y las vesículas sinápticas. El pasaje a través de la membrana presináptica es un proceso de co-transporte asociado a la bomba Na/K-ATPasa, y es independiente de los receptores presinápticos. Este mecanismo de recaptación, que permite reutilizar la mayor parte del transmisor liberado, es predominante para neurotransmisores como la noradrenalina, la dopamina o la serotonina; en el caso de la acetilcolina, lo que se recaptcha es el precursor colina.

*El segundo mecanismo* de inactivación de transmisor es su metabolización. Es este es el principal mecanismo para la acetilcolina, que es inactivada por la acetilcolinesterasa que se halla presente en la membrana postsináptica. Como consecuencia de esta inactivación se libera colina, que es recaptada por el terminal colinérgico.

*El tercer mecanismo* de inactivación es la difusión del transmisor desde la hendidura sináptica hacia el líquido extracelular o la circulación general. Si bien este proceso ocurre para todos los tipos de transmisor, es el predominante para los neuropéptidos, para los que no hay recaptación presináptica, y la metabolización por peptidasas extracelulares es lenta.

Las moléculas de neurotransmisor perdidas son reemplazadas por síntesis "de novo", siendo este proceso más eficaz para aquellos transmisores cuya síntesis tiene lugar en el terminal sináptico (aminas biógenas, aminoácidos). Existen evidencias sobre una más rápida disminución de transmisores peptídicos (sólo reemplazables por síntesis genómica del péptido precursor) en función de la frecuencia de activación. Es decir, no siempre se liberará la misma proporción de neurotransmisores peptídicos y no peptídicos (aminas biógenas, aminoácidos) en distintos terminales de una neurona, ubicados a distancias variables del cuerpo celular.

Para neurotransmisores como las catecolaminas e indolaminas (p. ej., serotonina) existe un arsenal farmacológico con capacidad para afectar distintas etapas de la neurotransmisión (ver Capítulo 13). Así, hay drogas que alteran la *síntesis* por bloqueo irreversible de algunas de las enzimas o por desplazamiento del compuesto natural por análogo inactivo. Ejemplos de estos últimos casos son la  $\alpha$ -me-

til-para-tirosina, que bloquea a la tirosina hidroxilasa, la para-clorofenil-alanina, que bloquea la triptófano hidroxilasa, la  $\alpha$ -metil DOPA, que desplaza a la DOPA y se descarboxila e hidroxila a  $\alpha$ -metil-noradrenalina carente de actividad intrínseca como catecolamina. Otras drogas, como la reserpina, bloquean la *incorporación* de la noradrenalina a la vesícula sináptica; la guanetidina bloquea la *liberación* sináptica de catecolaminas; la cocaína inhibe el proceso de *recaptación* presináptica de la noradrenalina. Asimismo, diversos *agonistas* y *antagonistas* adrenérgicos de tipo a (subtipos 1 y 2) y 8 (subtipos 1, 2 y 3) modifican la actividad de la noradrenalina a nivel de sus receptores pre- y postsinápticos. El bloqueo farmacológico de la *degradación* de noradrenalina por inactivación de la monoaminoxidasa o catecol-O-metiltransferasa aumenta la actividad catecolaminérgica por incremento de las cantidades fisiológicamente activas del transmisor.

### 3.8 NEUROTRANSMISION VERSUS. NEUROMODULACION

Un término utilizado frecuentemente en Fisiología es el de *neuromodulador*, que se aplica muchas veces inapropiadamente para describir relaciones que corresponden a la neurotransmisión. La opinión más generalizada es que el uso de dichos términos debe restringirse a las reglas siguientes:

- a) Se denomina *neurotransmisor* a la substancia que, originada en una neurona, ejerce el efecto fisiológico de la vía neural, y que satisface los criterios enunciados en el punto 3.2.
- b) Se denomina *neuromodulador* a la substancia que, liberada por la misma u otras neuronas, no ejerce el efecto fisiológico de la vía neural, sino que amplifica o atenúa la expresión de la actividad neural.

Nótese que este uso restringido del término "neuromodulador" descarta su aplicación a substancias de origen humorral, sean éstas locales (p. ej., glial) o sistémicas (p. ej., hormonas). Se reserva para este grupo de substancias el término *modulador*.

Como se esquematiza en el ejemplo C de la Fig. 3.4, la neuromodulación puede ser *pre-* o *postsináptica*. Es decir, el neuromodulador puede:

- Afectar la *liberación de neurotransmisor* por un efecto que finalmente significa mayor o menor número de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje-dependientes que se abren.
- Modular el efecto *postsináptico* del neurotransmisor, a través de modificaciones alotérmicas de los receptores, o por interferencia con la síntesis de algún mensajero intracelular.

A 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 dicho potencial, mientras que los *neuromoduladores* no afectan al potencial, modificando exclusivamente la *amplitud* del efecto del neurotransmisor.

### 3.9 REDES NEURONALES

Las *redes neuronales* son *modelos computacionales*, cuyo objetivo es simular el funcionamiento de las neuronas reales, a fin de su aplicación al campo de la inteligencia artificial. Estos circuitos, a diferencia de las computadoras corrientes, no son digitales sino *analógicos*. En lugar de tratar la información en forma de impulsos eléctricos que representan los números binarios 0 y 1, el circuito trata directamente la información contenida en la *intensidad* y el *sentido del recorrido de las corrientes eléctricas* que lo atraviesan. Las redes neuronales formales están inspiradas en varias características de las redes neuronales reales, que analizaremos en el punto 3.6.

Puede decirse que el cerebro está formado por un número muy grande de unidades biológicas elementales: las neuronas. Muy interconectadas entre sí, hemos visto que estas conexiones pueden ser *excitatorias* o *inhibitorias*. En el primer caso, las neuronas involucradas tienden a activarse simultáneamente, mientras que, en el segundo, la activación de una neurona contribuirá a la desactivación de la otra y viceversa.

También puede decirse, que individualmente considerada, cada neurona del sistema nervioso se limita a tomar una decisión simple. Esta consiste en evaluar, a partir de los impulsos excitadores o inhibidores que recibe, *si transmite o no una señal*. La señal emitida puede ser, en función del transmisor involucrado, excitatoria o inhibitoria.

Ninguna de estas acciones neuronales es particularmente rápida, si se las compara con las de una computadora digital. La ventaja de nuestro cerebro es que puede tomar decisiones (*comparaciones en paralelo* de varias entradas) en menos de una décima de segundo. Esto sería imposible si la información fuera tratada secuencialmente como en una computadora digital, es decir, por series de neuronas que se activan sucesivamente. *Lo particular del cerebro humano* es que funciona en *paralelo*. O sea, varios miles de millones de neuronas funcionan simultáneamente, lo que permite semejante velocidad de reacción cerebral.

Las "neuronas" formales electrónicas de una red neuronal computacional son *modelos simplificados* de neuronas reales. Se trata de unidades formadas por una entrada que recibe la suma de las influencias de todas las demás "neuronas" de la red, y una salida cuyo valor es -1 cuando la "neurona" está inhibida, y +1 cuando está activada. Así pues, *cada "neurona" electrónica tiene que tomar continuamente la decisión de estar activa o inactiva*. ¿Cómo lo consigue? Mediante la comparación del estímulo global que recibe (su entrada) con un *umbral interno*, deduciendo así la respuesta que ejecutará. Son las conexiones con las demás "neuronas" las que le permiten calcular la influencia global de la red sobre ella. Estas

conexiones (llamadas "sinapsis") están caracterizadas por una eficacia variable, resultado de la influencias inhibitorias o excitatorias que reciben.

La "neurona" electrónica *puede entonces calcular la influencia global*, multiplicando las señales +1 o -1 procedentes de las demás neuronas electrónicas por el valor de eficacia "sináptica" correspondiente, y sumando todos los términos. Por último, emite el valor +1 o -1 según que el resultado sea superior o inferior al umbral.

Puede decirse que cada "neurona" formal de una red neuronal electrónica, está caracterizada:

- a) Por este conjunto de *eficacias sinápticas*, resultantes de sus vínculos con las demás "neuronas".
- b) Por el umbral que rige su toma de decisión.

Aunque las redes neuronales electrónicas son capaces de "aprendizaje" y de "perfeccionamiento" de su performance, y abren así la posibilidad de simular el funcionamiento cerebral, están aún muy lejos de éste. Por ejemplo, estas redes computacionales no toman en cuenta la descarga particular de cada tipo neuronal (hay 20.000 diferentes en el SNC), con una distribución de canales regulados por transmisor y regulados por voltaje, característica de cada grupo.

### 3.10 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Identificar los tres tipos de sinapsis presentes en el sistema nervioso.
- Establecer dos diferencias entre sinapsis químicas y eléctricas.
- Reconocer cuatro criterios importantes para considerar a una substancia como neurotransmisor.
- Agrupar las sustancias neurotransmisoras en tres grupos mayoritarios de acuerdo con su naturaleza química.
- Agrupar las sustancias neurotransmisoras en dos grupos de acuerdo con el proceso por el que se sintetizan.
- Dar por lo menos un ejemplo de cinco tipos diferentes de neurotransmisores peptídicos.
- Dar dos ejemplos de neurotransmisores excitatorios y dos de neurotransmisores inhibitorios en el SNC.
- Atribuir uno o más tipos de neurotransmisor a los cuatro tipos de vesículas sinápticas presentes en los terminales neurales.
- Hacer un esquema de terminación sináptica describiendo: (a) cotransmisión; (b) subclases de receptores postsinápticos; (c) subclases de receptores presinápticos; (d) ubicación de auto- y heterorreceptores.
- Identificar un fenómeno necesario y suficiente, y un fenómeno necesario pero no suficiente, para la liberación exocitótica de neurotransmisor.

- Comparar en un gráfico la evolución temporal del potencial de acción presináptico, corriente de  $\text{Ca}^{2+}$ , PEPS y potencial de acción postsináptico; señalar dónde se ubica el retardo sináptico.
- Dar dos ejemplos de regulación intrínseca de la liberación del neurotransmisor.
- Dar cuatro ejemplos de regulación extrínseca de la liberación del neurotransmisor.
- Enumerar los dos tipos básicos de acción postsináptica del neurotransmisor.
- Identificar y describir tres sistemas de segundos mensajeros participantes en la acción metabotrópica de neurotransmisores.
- Señalar las características diferenciales de las dos superfamilias de receptores para transmisores identificadas por estudios de biología molecular.
- Señalar tres diferencias fisiológicas entre las sinapsis centrales y la placa muscular.
- Indicar a qué se denomina "potencial de reversión" y deducir qué información provee su determinación.
- Dar por lo menos un ejemplo de: (a) PEPS por cierre de canales; (b) PIPS por cierre de canales; (c) PEPS por apertura de canales; (d) PIPS por apertura de canales.
- Hacer un esquema del "ciclo de vida neuronal" del  $\text{Ca}^{2+}$ .
- Indicar dos propiedades diferenciales del receptor de NMDA con el resto de los receptores centrales y periféricos.
- Enunciar dos evidencias que apoyen el papel de las dendritas como unidades de procesado de la información neural.
- Dar un ejemplo de convergencia y otro de divergencia en el SNC.
- Hacer un gráfico del proceso de suma espacial y de oclusión, y señalar en él una diferencia entre ambos.
- Señalar en un esquema de circuitos neuronales las conexiones por las cuales se produce el enfocado espacial y temporal de la actividad neural. Identificar las conexiones "feedback" y "feed-forward".
- Hacer un gráfico de la estructura básica de los tres tipos de organización de circuitos sinápticos en las vías nerviosas.
- En un gráfico comparativo, enumerar dos diferencias y dos similitudes entre el fenómeno de neurotransmisión y de neuromodulación.
- Señalar una semejanza y una diferencia en las bases de funcionamiento de una computadora digital, una computadora analógica y el SNC.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Armstrong, D.L. Calcium channel regulation by calcineurin, a  $\text{Ca}^{2+}$ -activated phosphatase in mammalian brain. *Trends in Neurosciences*. 1989,12: 117.

- Berg, D.K.; Boyd, R.T.; Halvorsen, S.W.; Higgins, L.S.; Jacob, M.H.; Margiotta, J.F. Regulating the number and function of neuronal acetylcholine receptors. *Trends in Neurosciences*. 1989, 12: 16.
- Bormann, J. Electrophysiology of GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptor subtypes. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 112.
- Chuluyan, H.E., Rosenstein, R.E., Cardinali, D.P. Serotonin release mechanisms in bovine pineal gland: stimulation by norepinephrine and dopamine. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1989, 64: 71.
- Deneris, E.S.; Connolly, J.; Rogers, S.W.; Duvoisin, R. Pharmacological and functional diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1991, 12: 34.
- Fort, J.C.; Gerschenfeld, A. El nacimiento de un ordenador neuronal: la máquina de Boltzmann. *Mundo Científico*. 1988, 8: 614.
- Garthwaite, J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends in Neurosciences*. 1991, 14: 60.
- Gogan, P.; Tyc-Dumont, S. How do dendrites process neural information? *News in Physiological Sciences*. 1989, 14: 127.
- Headley, P.M.; Grillner, S. Excitatory amino acids and synaptic transmission: The evidence for a physiological function. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1990, 11: 205.
- Hounsgaard, J.; Midtgård, J. Dendrite processing in more ways than one. *Trends in Neurosciences*. 1989, 12: 313.
- Iversen, L.L.; Cotman, C.W. (ed.) Excitatory aminoacids in the brain. Focus on NMDA receptors (Special Issue). *Trends in Neurosciences*. 1987, 10: 263.
- Lipton, S.A.; Kater, S.B. Neurotransmitter regulation of neuronal outgrowth, plasticity and survival. *Trends in Neurosciences*. 1989, 12: 265.
- McBurney, R.; Neering, I.R. Neuronal calcium homeostasis. *Trends in Neurosciences*. 1987, 10: 164.
- Millhorn, D.E.; Hokfelt, T. Chemical messengers and their coexistence in individual neurons. *News in Physiological Sciences*. 1988, 3: 1.
- Nelson, M.E.; Bower, J.M. Brain maps and parallel computers. *Trends in Neurosciences*. 1990, 13: 403.
- Nicholls, D.; Attwell, D. The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1990, 11: 462.
- Quirion, R. Atrial natriuretic factors and the brain: an update. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 58.
- Receptor Nomenclature Supplement. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1991, 12: 1.
- Rosenstein, R.E.; Chuluyan, H.E.; Cardinali, D.P. Presynaptic affinity of gamma aminobutyric acid on norepinephrine release and uptake in rat pineal gland. *Journal of Neural Transmission*. 1990, 82: 131.
- Rosenstein, R.E.; Chuluyan, H.E.; Díaz, M.I.; Cardinali, D.P. GABA as a presumptive paracrine signal in the pineal gland. Evidence on an intrapineal GABAergic system. *Brain Research Bulletin*. 1990, 25: 339.
- Rosenstein, R.E.; Sanjurjo, C.; Cardinali, D.P. Gamma aminobutyric acid uptake, release and effect on Cl<sup>-</sup> influx in bovine pineal gland. *Journal of Neural Transmission*. 1989, 78: 17.
- Siesjö, G.K. Calcium, excitotoxins, and brain damage. *News in Physiological Sciences*. 1990, 5: 125.
- Special Issue. Calcium and Neuronal Excitability. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 10.

- Stahl, S.M.; Leenders, K.L.; Bowery, N.G. Imaging neurotransmitters and their receptors in living human brain by positrón emission tomography. *Trenas in Neurosciences*. 1986,9: 24.
- Steinbach, J.H.; Ifune, C. How many kinds of nicotinic acetylcholine receptor are there? *Trenas in Neurosciences*. 1989,12: 3.
- Sternweiss, P.C.; Pang, I.H. The G protein-channel connection. *Trends in Neurosciences*. 1990,13: 122.
- Swandulla, D.; Carbone, E.; Lux, H.D. Do calcium channel classifications account for neuronal calcium channel diversity? *Trends in Neurosciences*. 1991, 14: 46.
- Thompson, A.M. Glycine modulation of the NMDA receptor/ channel complex. *Trends in Neurosciences*. 1989, 12: 349.
- Tota, M.R.; Candelore, M.R.; Dixon, R.A.F.; Strader, C.D. Biophysical and genetic analysis of the ligand-binding site of the  $\beta$ -adrenoceptor. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1991,12:4.

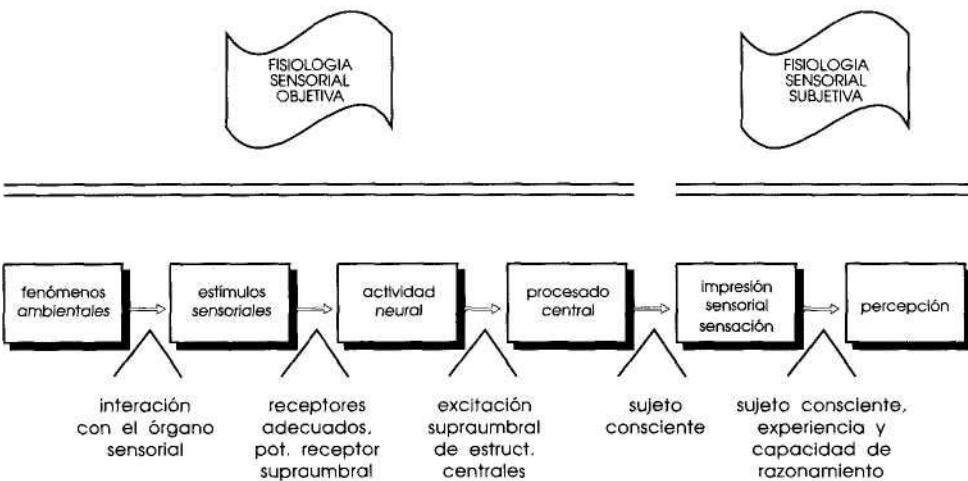
# *Fisiología del sistema somatosensorial*

## **4.1 ORGANIZACIÓN DE LOS SISTEMAS SENSORIALES**

Los *sistemas sensoriales* consisten en cadenas o series de neuronas que vinculan la periferia con la médula espinal, el tallo encefálico, el tálamo y la corteza cerebral. Estos sistemas son responsables de la percepción de los *sentidos clásicos* (*vista, olfato, gusto, audición, tacto*), de la percepción de los *movimientos corporales* (*propiocepción, cinestesia*) y de la percepción del *dolor*. Son parte, asimismo, del sistema sensorial otras cadenas de neuronas especializadas en la detección de *modalidades sensoriales no conscientes*, como la presión arterial, el pH extracelular, la temperatura, la concentración de hormonas, etc.

En este capítulo examinaremos los *principios generales de la organización de los sistemas sensoriales*. En el capítulo presente y en los dos que siguen nos referiremos también a la percepción sensorial consciente, es decir aquella que desencadena un fenómeno psicofísico a partir de la estimulación de un receptor periférico.

El contacto con el mundo exterior ocurre a través de estructuras neurales especializadas llamadas *receptores sensoriales*. Un tema de permanente interés para la Fisiología Sensorial se relaciona con establecer cuánto de lo que percibimos del mundo exterior es una realidad o una ilusión limitada por la funcionalidad de nuestros receptores sensoriales (es decir, una "creación" de nuestros receptores



sensoriales). Además de la *percepción del mundo exterior*, existe también una percepción de nuestro cuerpo, tanto de los movimientos y posición corporal (*propiocepción*), como del estado visceral (presión arterial, distensión pulmonar, etc.) (*interocepción*).

Se habla así de *tres categorías de percepción*:

- Exterocepción*, de naturaleza consciente.
- Propiocepción*, con componentes tanto conscientes como inconscientes.
- Interocepción*, de naturaleza inconsciente.

Existen *principios generales de organización* para todos los sistemas sensoriales, sea en su función, en la forma en que se conectan con áreas cerebrales superiores, o en las reacciones que desencadenan. Para todo sistema sensorial existen aspectos funcionales *objetivos* y *subjetivos*. Así podemos observar y analizar el desempeño de un órgano sensorial, de la misma manera a como analizamos fisiológicamente la función del corazón o riñón (*Fisiología Sensorial objetiva*), o podemos aplicar la introspección para obtener, a través del análisis de nuestras propias sensaciones evocadas, conclusiones generales acerca del fenómeno psicofísico de la percepción (*Fisiología Sensorial subjetiva*). Una de las metas de los fisiólogos sensoriales es establecer correlatos cuantitativos psicofísicos entre los estímulos sensoriales y las sensaciones evocadas.

En el esquema que antecede se definen los diferentes *niveles organizacionales* que interesan a la Fisiología Sensorial (objetiva y subjetiva), desde el estímulo hasta la percepción. Entre los muchos y variados componentes del ambiente externo o interno, algunos afectan nuestros órganos sensoriales (*estímulos*). Los estímulos dan origen en los receptores sensoriales *a. potenciales graduados*, los que a su vez producen excitación de las fibras sensoriales aferentes con la generación de *trenes de potenciales de acción*. La actividad de estas fibras aferentes es integrada

en las áreas sensoriales centrales (*procesado jerárquico*) mediante la combinación de los diversos *circuitos sinápticos* analizados en el capítulo anterior.

Hasta este nivel de organización se carece de conocimiento subjetivo de la existencia del estímulo. El primer signo subjetivo de que un estímulo ha ocurrido es la  *impresión sensorial*. Por ejemplo, una luz de longitud de onda de 400 nm produce la impresión sensorial "azul". Las impresiones sensoriales son los elementos constitutivos de la *sensación*. Una sensación podría ser descrita diciendo: "Veo una superficie azul dentro de la cual hay áreas blancas de diferentes formas y tamaños". Por lo regular, el individuo *interpreta* estas sensaciones, confrontándolas con lo que ha experimentado y aprendido; de esta forma, la sensación se transforma en *percepción*. En nuestro ejemplo, la sensación "Veo una superficie azul..." corresponde a la percepción: "Veo nubes en un cielo despejado".

Esta *cadena de correspondencias* está representada en el esquema de la página anterior. Los fenómenos básicos de la Fisiología Sensorial, indicados en rectángulos, están conectados entre sí por flechas. Cada flecha denota, no una relación "causa - efecto", sino una representación (*correspondencia*), que es resultado del procesado jerárquico de información a cada nivel. Así, un estímulo sensorial está representado (o se corresponde) en la excitación de un nervio sensorial; una impresión sensorial, en una sensación, etc.

El esquema también indica las condiciones necesarias para que ocurran las representaciones de un nivel en el otro. Los fenómenos ambientales son estímulos sensoriales *sólo cuando constituyen estímulo adecuado* para el órgano sensorial. Las señales de un órgano sensorial, procesadas e integradas en el sistema nervioso, son impresiones sensoriales o sensaciones *sólo al existir conciencia de ellas*.

Cada sensación, y sus respuestas correlativas en los sistemas sensoriales, tiene cuatro dimensiones básicas: *espacialidad, temporalidad, modalidad e intensidad*.

La *espacialidad* y la *temporalidad* relacionan la sensación o percepción con el mundo real o con el propio medio interior. Cuando algo toca mi piel puedo localizar su posición sobre mi cuerpo (*espacialidad*) e identifico el comienzo y fin del estímulo (*temporalidad*).

La *modalidad* define el tipo de sensación (visual, auditiva, táctil, etc.). Es decir, no tenemos la experiencia de nuestro ambiente como un todo, sino a través de elementos discretos producidos por la interacción de los estímulos adecuados con sus receptores sensoriales específicos. Dentro de una *modalidad* dada, a menudo se distinguen distintas *cualidades* (o *submodalidades*). Por ejemplo, las cualidades audibles son los tonos de diversas alturas; las cualidades del gusto son el amargo, salado, dulce y ácido; las cualidades de la visión son la tonalidad, la saturación y el brillo. En general, existe un tipo particular de órgano sensorial para cada *modalidad*, correspondiendo las *cualidades* o *submodalidades* a subtipos de receptores dentro del órgano sensorial.

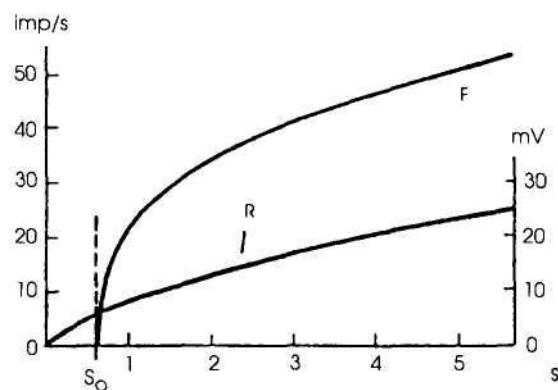
La *intensidad*, expresión cuantitativa de una sensación, tiene como correlato orgánico la amplitud del potencial receptor, o la frecuencia de descarga de los potenciales de acción en el nervio sensorial. Como veremos luego, la intensidad es determinable tanto *objetivamente* como *subjetivamente*.

## 4.2 PRINCIPIOS GENERALES DEL PROCESADO DE INFORMACIÓN SENSORIAL

Se denomina *estímulo adecuado* aquel ante el cual el receptor sensorial responde con un *mínimo umbral*. La existencia del umbral es de importancia porque ante un estímulo de intensidad suficiente un receptor puede responder inespecíficamente. Por ejemplo, los fotorreceptores retinianos no sólo son estimulados por la luz sino también mecánicamente por la presión ocular, como puede verificarse mediante la compresión manual del ojo, o por un golpe en la cabeza. Las neuronas sensoriales muestran especificidad ante un estímulo dado (*modalidad sensorial*). Esta especificidad, que como vimos en el punto anterior, está vinculada al tipo de receptor, implica también la *localización del estímulo* en relación con la superficie corporal, y la *calidad, propiedades dinámicas y configuración* del estímulo.

En la Fig. 4.1 se representa la amplitud del potencial receptor y la frecuencia de descarga en un receptor tipo en función del estímulo. Las características del estímulo adecuado para un receptor sensorial son *codificadas eléctricamente* por éste. El *potencial receptor* que se produce es una señal electrotónica local, cuyas propiedades hemos analizado en el capítulo 2. Si tomamos como ejemplo la percepción de tacto y presión cutáneas, la deformación mecánica de la piel abre una subpoblación de canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  regulables por estímulo mecánico, y se produce un potencial electrotónico semejante al descrito en el caso de los potenciales sinápticos. Cuando este potencial electrotónico alcanza el *umbral de descarga*, se dispara la respuesta "todo o nada" (potencial de acción) en la fibra sensorial primaria correspondiente.

El potencial receptor dura lo que dura el estímulo, y su amplitud se incrementa con la intensidad del estímulo. Constituye en sí mismo una *representación del estímulo*, difiriendo así de la respuesta "todo o nada" del potencial de acción, donde las propiedades del estímulo se codifican por los cambios en *frecuencia de descarga* de unidades iguales entre sí. El potencial electrotónico presenta con el po-



**Figura 4.1** Amplitud del potencial receptor (R) y frecuencia de potenciales de acción (F) en un receptor en función de la intensidad del estímulo (S). La respuesta de este receptor se describe por la fórmula mencionada en el texto.  $S_0$  es el umbral para el potencial de acción.

tencial de acción la misma diferencia que una emisión de radio AM (de amplitud modulada) tiene con una FM (de frecuencia modulada).

A la transformación primaria del estímulo en un potencial receptor se la denomiña *transducción*. El estímulo puede causar *despolarización* o, como en el caso de los fotorreceptores, producir *hiperpolarización*. En muchos casos existe un estado de *excitación basal* del receptor (p. ej., la despolarización en oscuridad de conos y bastones, o las descargas oscillatorias espontáneas de las células de Corti del oído interno o de los receptores olfativos), que es modificado por el estímulo durante el proceso de transducción.

Debe notarse que el estímulo no es la fuente de energía del potencial receptor; sólo controla, interaccionando con procesos de membrana, el flujo de iones resultante de los gradientes electroquímicos analizados en el Capítulo 2. Así, unos pocos fotones pueden desencadenar corrientes amplias en los fotorreceptores, como para que el potencial receptor tenga efectos mensurables en la célula. La transducción está siempre asociada con un proceso de *amplificación*.

En general, puede afirmarse que la intensidad del estímulo sensorial se codifica a través de dos procesos generales, comunes a todos los sistemas sensoriales:

- a) *Código sensorial de frecuencia.*
- b) *Código sensorial de población neuronal.*

A medida que el estímulo sensorial aumenta, cada fibra descarga con mayor frecuencia (*código de frecuencia*), y aumenta también la población de fibras sensoriales involucradas en el fenómeno (*código de población*). Ambos códigos, de frecuencia y de población, constituyen una *primera forma de abstracción* de las propiedades del estímulo.

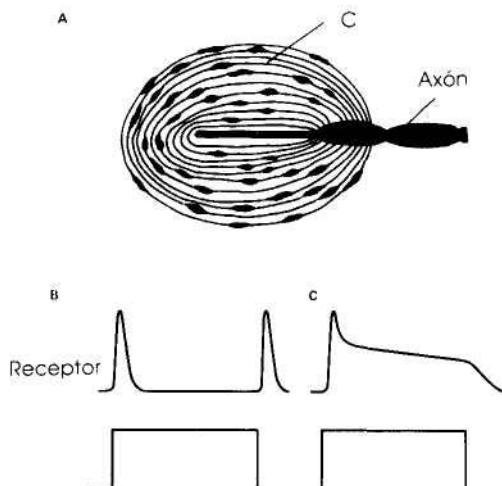
La relación entre el potencial receptor y la frecuencia de potenciales de acción en la fibra sensorial primaria se expresa por la *fórmula exponencial de Stevens* (Fig. 4.2):

$$F = K x(E-E_0)^n \quad (1)$$

En la fórmula de Stevens,  $F$  es la frecuencia de descarga de potenciales de acción;  $(E - E_0)$  define la diferencia entre el nivel del estímulo y el estímulo umbral;  $K$  es una constante; el exponente  $n$  varía alrededor de 1.

Cuando  $n = 1$ , la ecuación se trasforma en la de una recta. Cuando  $n < 1$ , a medida que aumenta el estímulo las respuestas son de menor magnitud (es el caso de la *mayoría de los receptores sensoriales*). Cuando  $n > 1$ , a medida que aumenta el estímulo, las respuestas son de mayor magnitud (este es el caso de *los nociceptores*).

En general, el rango percibido por la mayoría de los receptores es de unas 5-6 unidades logarítmicas entre el umbral y las intensidades máximas (es decir, entre el umbral y estímulos que sean unas 100.000 - 1.000.000 veces mayores que el umbral).



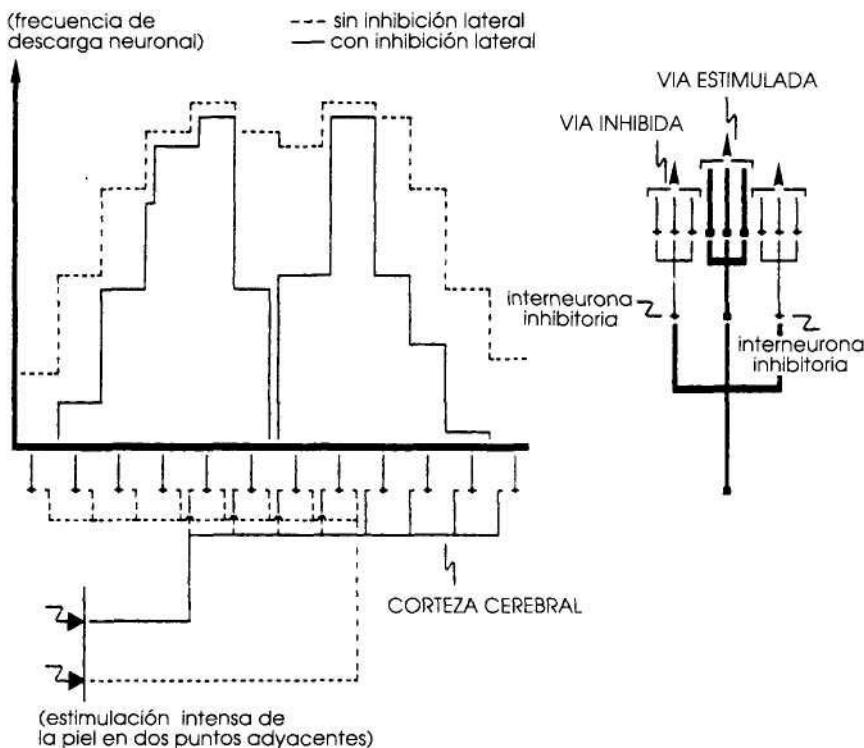
**Figura 4.2** Corpúsculo de Pacini. En la parte superior se muestran las capas concéntricas de tejido conectivo que rodean al terminal neural sensorial. En el panel inferior se muestra, a la izquierda, la respuesta con rápida acomodación del receptor al estímulo adecuado (la vibración). A la derecha, la respuesta sin acomodación del receptor desprovisto de la cápsula de tejido conectivo. (Modificado de Loewenstein y Mendelson. 1965).

¿Cuál es el origen del *código sensorial de frecuencia*? En su base está el *periodo refractario relativo* que sigue al potencial de acción, y que analizaremos en el Capítulo 2. Este período refractario relativo de la fibra sensorial aferente *debe ser superado* por el potencial receptor para que se produzca una nueva descarga. Cuanto mayor es la intensidad del potencial receptor menor será el tiempo necesario para "vencer" el período refractario relativo de la fibra sensorial, y mayor será la frecuencia de potenciales de acción. Esta relación es la que origina la *codificación por frecuencia*.

El proceso de codificación de potenciales receptores en potenciales de acción se produce o en el del axón de la misma neurona receptora (*receptor primario*: p. ej., las terminaciones sensoriales en piel), o en el terminal de un nervio aferente que hace contacto sináptico con la célula receptora (*receptor secundario*: p. ej., fotorreceptores, receptores auditivos, receptores gustativos).

Una *segunda forma de extracción* de las propiedades de un estímulo depende del *fenómeno de adaptación* de los receptores sensoriales. Invariablemente, ante un estímulo constante, un receptor dejará de descargar (*adaptación o acomodación*). De acuerdo con esta propiedad los receptores se clasifican en:

- Receptores de adaptación rápida* (p. ej., corpúsculo de Pacini).
- Receptores de adaptación lenta* (p. ej., las terminaciones secundarias del huso muscular).



**Figura 4.3** Efecto de la inhibición lateral en la discriminación entre dos estímulos cercanos sobre la piel. Se representa la actividad individual de un conjunto de neuronas centrales cuyo campo periférico coincide con el sitio del estímulo. Se muestra también el circuito neuronal de la inhibición lateral.

En la Fig. 4.3 se representa el funcionamiento del *corpúsculo de Pacini*. Este es un mecanorreceptor cutáneo participante en la sensibilidad somatosensorial, sensible a la vibración, y que presenta una rápida adaptación. El estímulo adecuado en este receptor sólo desencadena un potencial receptor en las siguientes circunstancias:

- Por breve tiempo después de aplicarse.
- Por breve tiempo al modificarse la intensidad del estímulo.

Si se elimina la estructura conectiva del corpúsculo, se pierden las propiedades de adaptación rápida, observándose un potencial receptor durante todo el tiempo de aplicación del estímulo, aun cuando no varíe la intensidad de éste (Fig. 4.3). Estos experimentos indican que el receptor está constituido por la fibra sensorial y no por la estructura circundante, aunque ésta afecta a la forma en que el receptor se comporta ante el estímulo.

Puede concluirse, entonces, que los receptores de adaptación rápida extraen las características dinámicas del estímulo (el momento en que se aplica y el momento en que varía). En cambio, los receptores de adaptación lenta extraen las

propiedades *estáticas* del estímulo (o sea, el tiempo en que el estímulo está presente). La adaptación del receptor debe diferenciarse de la habituación, que es un fenómeno central y no vinculado al receptor, ya que en la habituación los receptores siguen descargando; simplemente, no se presta atención al estímulo.

**TABLA 4.1 Algunos receptores involucrados en modalidades somatosensoriales**

| Receptor nerviosa      | Tipo de fibra sensorial | Modalidad                  |
|------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Folículo piloso        | A beta                  | Táctil                     |
| Corpúsculo de Meissner | A beta                  | Táctil                     |
| Corpúsculo de Ruffini  | A beta                  | Táctil                     |
| Disco de Merkel        | A beta                  | Táctil                     |
| Corpúsculo de Pacini   | A beta                  | Táctil                     |
| Terminación libre      | A delta, C              | Dolor y temperatura        |
| Huso muscular          | A alfa, A beta          | Propiocepción              |
| Receptores articulares | A beta                  | Ángulo y presión articular |

Una *tercera forma de abstracción* del estímulo es la *velocidad de conducción* de la señal. Las distintas modalidades sensoriales son conducidas por fibras nerviosas de diámetro variado, llegando antes al SNC las que utilizan fibras mielínicas de gran diámetro. En la Tabla 4.1 se enumeran los tipos de fibras de receptores participantes en distintas modalidades somatosensoriales.

Las distintas propiedades del estímulo sensorial son procesadas por el sistema nervioso por medio de dos grandes estrategias:

- a) *Procesado jerárquico* de la información neural.
- b) *Procesado en paralelo* de la información neural.

Ambas estrategias de procesado de la información son también verificables para otras funciones del SNC (motoras, motivacionales, de asociación).

Las fibras nerviosas sensitivas transportan las señales desde los receptores hasta los niveles superiores del SNC a través de una serie de sinapsis, las que son sitio de un activo procesado de información (*procesado jerárquico*). Los diversos circuitos sinápticos analizados en el Capítulo 3 son responsables de este procesado. A su vez, y como un mecanismo de seguridad neuronal y de mayor ductilidad en el proceso de transferencia de la información neural, numerosas modalidades sensoriales son procesadas en *paralelo*, a través de más de una vía neural.

Un concepto de gran valor en Neuro Fisiología, originado a partir de la Fisiología Sensorial, ha sido el de *campo periférico*. Se define como *campo periférico* de

una neurona central a la zona de la superficie sensorial que, al ser estimulada, produce una modificación de la actividad neuronal. Analizaremos en cada caso la importancia del ordenamiento sensorial derivado de la presencia de los *campos periféricos*.

En general, una de las características comunes de las representaciones ordenadas de la superficie sensorial (somatotópica, retinotópica, tonotópica) es el *antagonismo centro-periferia* de los campos periféricos. Este antagonismo centro-periferia es resultado tanto de la existencia de circuitos sinápticos de inhibición lateral (ver Capítulo 3), como del control descendente de la información neural, que analizaremos a continuación. La organización de los campos receptivos en un *centro* y una *periferia* con características opuestas aumenta la capacidad de *discriminación del estímulo* y mejora su *contraste* (Fig. 4.3).

El *control descendente*, o *de entrada*, de la información sensorial comprende el control que, a distintos niveles de una vía neural, ejerce una estructura ubicada más centralmente sobre otra de nivel inferior. Debido a este *control descendente*, sólo parte de la información generada en niveles inferiores de la vía neural alcanza los niveles superiores. El *control descendente* es ejercido por estructuras sensoriales superiores a través de vías descendentes que terminan en las estaciones de relevo de la vía sensorial, o como en el caso de la audición, también a nivel del receptor.

El *control descendente*, o *de entrada*, ajusta la sensibilidad (*ganancia*) del sistema sensorial, ya que suprime la información lateral irrelevante, destacando la estimulación en el centro del campo receptivo: el mecanismo de analgesia central que veremos en este capítulo es un ejemplo de este proceso. El *control descendente* contribuye, junto con los *circuitos de inhibición lateral*, al *antagonismo centro-periferia*. Estrictamente, es un *elemento constitutivo* del *procesado jerárquico de información*.

Para cualquier neurona central de una vía sensorial, es posible determinar la *cualidad y localización* del estímulo adecuado, y la forma en que la respuesta se relaciona con la *intensidad del estímulo*. La relación entre respuesta e intensidad del estímulo que se obtiene en una neurona central es la misma que la que hemos analizado al referirnos a los receptores sensoriales (lo que indica su origen en las propiedades de éstos). Por lo tanto, esta relación se describe matemáticamente por la fórmula exponencial de Stevens desarrollada más arriba (1).

Otra propiedad mensurable en neuronas de alto orden de la vía sensorial es su *umbral diferencial*. Se define este umbral como la mínima intensidad del estímulo necesaria para producir un cambio en la frecuencia de descarga de la neurona y se vincula a la posibilidad de discriminación entre dos estímulos. Este *umbral diferencial* tiene la propiedad de *incrementarse* a medida que el estímulo es *más intenso*. Para la mayoría de los estímulos existe un cierto rango de intensidades en el cual el umbral de diferencia es proporcional a la amplitud del estímulo E (*ley de Weber*), es decir,

$$(umbral diferencial) / E = constante \quad (2)$$

Por ejemplo, para un estímulo de presión en la piel, el umbral diferencial, en cierto rango de intensidades, es de un 3%. Es decir, que para que la actividad neural generada por un segundo estímulo sea diferente de la generada por el primero, el incremento (o decremento) de la presión debe ser un 3% mayor o menor, respectivamente.

### **4.3 CORRELACIÓN SENSORIAL PSICOFÍSICA**

La *Fisiología Sensorial objetiva* estudia la respuesta ante un estímulo en términos de potenciales eléctricos, es decir, la amplitud de un potencial receptor o la frecuencia de potenciales de acción, o la actividad eléctrica de una neurona central. En cambio, la *Fisiología Sensorial subjetiva* estudia las intensidades de la sensación por medio de la evaluación de lo que el individuo sujeto del estudio nos dice acerca de lo que percibe.

Elementos fundamentales de tal evaluación subjetiva son el *umbral absoluto* y el *umbral diferencial*. Como en el caso de las neuronas centrales, la capacidad para apreciar subjetivamente la magnitud de cambio de un estímulo (*umbral diferencial*) depende de la intensidad del estímulo. Por ejemplo, si intentamos verificar las diferencias de peso entre dos objetos que pesen 1 y 2 Kg, y de otros dos que pesen 41 y 42 Kg, identificaremos como distintos a los dos primeros, pero no a los dos segundos. Esto ocurre a pesar de que la diferencia absoluta en peso sea la misma (1 Kg en ambos casos).

La fórmula de Weber que arriba desarrollamos (2), y la derivación que de ella hizo Fechner:

$$\text{Sensación} = K \times \log \text{estímulo}$$

fueron los primeros intentos para definir la relación entre la sensación y el estímulo. El inconveniente de esta ley (llamada "ley de Weber-Fechner" o "ley fundamental de la Psicofísica") radica en que el rango de estímulos en el que la relación "(umbral diferencial) / E" se mantiene constante es muy restringido.

Con objeto de corregir esta limitación, Stevens propuso la siguiente fórmula exponencial:

$$\text{Sensación} = K \times (E - E_o)^n \quad (3)$$

donde  $E_o$  es el umbral absoluto,  $E$  el estímulo aplicado y  $n$  un exponente que varía alrededor de 1 (en general,  $n < 1$ ).

La fórmula de Stevens es la que mejor describe la relación psicofísica estudiada. Si la aplicamos para la determinación del *umbral diferencial* en el ejemplo de los pesos que arriba mencionáramos, y si suponemos que el umbral absoluto es 0,2 Kg, puede concluirse que la mínima diferencia de peso percibida como distinta es mucho menor cuando el estímulo está alrededor de 1 Kg que cuando está en el rango de los 40 Kg.

De la similitud de las fórmulas (1) y (3) se concluye que la función exponencial que describe el *fenómeno psicofísico* de la sensación es la misma que rige la codificación de frecuencia en los receptores sensoriales. Es decir, el fenómeno psicofísico de la *sensación* es consecuencia directa de las *propiedades de los receptores sensoriales*.

Otro hecho que surge de este análisis es que el fenómeno psicofísico de la percepción está basado en la *comparación de intensidades (contraste)*, más que en la determinación de intensidades absolutas. Examinaremos este problema en más detalle cuando tratemos la visión en el Capítulo 5.

Psicofísicamente se define como *umbral sensorial absoluto* al mínimo estímulo que un individuo puede percibir para una modalidad sensorial determinada. En experimentos de correlación entre la actividad neural de las fibras sensoriales y el umbral de percepción, ha podido apreciarse que *no siempre el umbral de la actividad neural coincide con el umbral psicofísico*. Es decir, los *umbrales psicofísicos no son fijos*, aunque la actividad neural desencadenada en las fibras correspondientes sea siempre la misma.

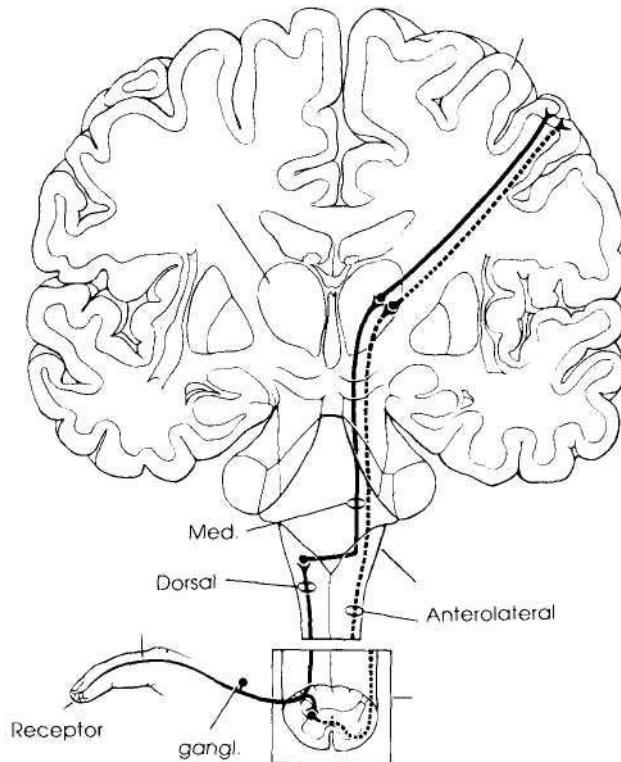
Los umbrales psicofísicos pueden aumentar o disminuir, dependiendo del *estado emocional* del individuo (el *control de entrada* de la información sensorial arriba descrito es crucial para este fenómeno). Esta es la razón por la que la capacidad de percepción de un estímulo debe analizarse como resultante de dos componentes:

- a) La *detectabilidad absoluta* del sistema sensorial y su *capacidad de transmisión* (dada por la determinación objetiva de la actividad del receptor y de la fibra sensitiva: ver Fig. 4.1).
- b) El *criterio* que el individuo utiliza para evaluar la presencia o ausencia de estímulo ( *impresión sensorial, sensación*), evaluada por la determinación subjetiva de los umbrales psicofísicos. Es importante reiterar que los cambios en el umbral sensorial son el resultado de *modificaciones a nivel central*, y no de cambios a nivel del receptor periférico.

#### 4.4 VÍAS SOMATOSENSORIALES

El sistema somatosensorial recibe y procesa los estímulos que modifican la superficie corporal o que se originan en estructuras profundas. Corresponde a las *tres categorías de percepción* (extero-, intero- y propiocepción) arriba mencionadas. Nótese la diferencia que presenta el sistema somatosensorial con la visión o audición, que son sólo exteroceptivas. El sistema somatosensorial presenta cuatro modalidades:

- 1) *Táctil*.
- 2) *Propioceptiva*.
- 3) *Térmica*.
- 4) *Dolorosa*.

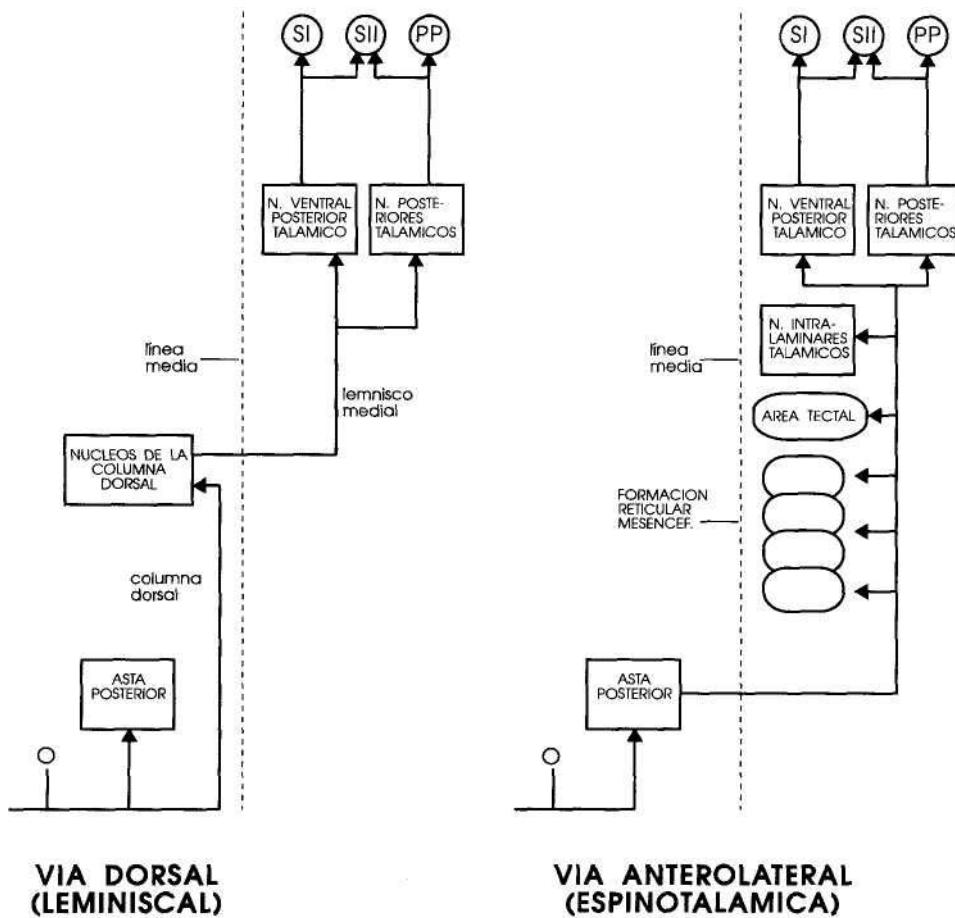


**Figura 4.4** Organización jerárquica y en paralelo del sistema sensorial. La línea continua muestra la vía principal para el tacto: sistema de la columna dorsal-lemnisco medio (Med), y la línea de puntos el sistema anterolateral, cuya función principal es mediar nocicepción y temperatura, y secundariamente tacto. Cuando la vía lemniscal se altera, la anterolateral se torna importante para la sensibilidad táctil. En de cada una de las tres sinapsis de cada vía hay procesado de información (organización jerárquica). (Modificado de Kandel y Schwartz. 1985).

Podemos apreciar en el sistema somatosensorial dos aspectos de la organización neural que hemos mencionado como comunes a otras funciones sensoriales (y que son también compartidos por las funciones motora, de asociación y motivacional del SNC):

- Su *organización jerárquica*.
- Su *organización en paralelo*.

Las neuronas sensoriales están dispuestas en series que introducen un progresivo procesado de información (*abstracción*), de jerarquía creciente a cada nivel. A su vez, la misma modalidad sensorial puede ser procesada en paralelo a través de más de una vía.



**Figura 4.5** Vías de la sensibilidad somatosensorial. PP: corteza parietal posterior.

En las Fig. 4.4 y 4.5 pueden encontrarse ejemplos de ambos tipos de organización. La *neurona sensorial primaria*, que media la percepción somática de una porción de la superficie cutánea (el *campo periférico* de dicha neurona), tiene su cuerpo ubicado en el ganglio de la raíz dorsal correspondiente, y su prolongación periférica se relaciona con uno de los distintos tipos de receptores cutáneos (tacto, temperatura, dolor). La prolongación central de la neurona sensorial primaria penetra en la médula espinal, donde sigue dos caminos paralelos distintos:

- Establece contacto con *neuronas sensoriales de segundo orden* ubicadas en el *asta posterior* de la médula espinal.
- Penetra en la *columna dorsal* y asciende por ella hasta el bulbo para hacer sinapsis con neuronas sensoriales de segundo orden ubicadas en los *núcleos de Goll y Burdach* (*cuneatus* y *gracilis*) (Fig. 4.5).

En el primer caso, las neuronas secundarias del asta posterior proyectan sus axones hacia el otro lado de la médula y ascienden por el *cordón anterior*, para terminar en las *neuronas de tercer orden* ubicadas en los núcleos de proyección específicos del *tálamo*. En cuanto a las neuronas de Goll y Burdach, sus axones forman el *lemnisco* medio, que también cruza la línea media y termina en los núcleos de proyección específicos del tálamo. Las neuronas talámicas proyectan a la *corteza somatosensorial primaria (S-I)*.

¿Qué tipo de información llevan las vías representadas en la Fig. 4.4 y 4.5? Por el *sistema lemniscal* se conduce sensibilidad táctil (la otra función somatosensorial del sistema lemniscal es la *propiocepción*). Los haces espinotalámicos (*sistema anterolateral*) llevan información térmica y doloroso, y también *información táctil*.

Es decir, la información táctil es procesada en *paralelo* por dos vías independientes. En este procesado en paralelo el sistema lemniscal es prioritario, y sólo cuando se altera el cordón posterior se hace importante la función táctil del cordón anterolateral. A su vez, las distintas estaciones *jerárquicas* de cada vía (neuronas primarias, secundarias y terciarias) no son meras estaciones de relevo, sino centros de procesado y abstracción creciente de la información provista por los receptores (p.ej., la inhibición lateral).

Una forma de clasificar los *receptores somatosensoriales* es por el tipo de estímulos ante los cuales muestran menor umbral (*estímulo adecuado*). Según esta respuesta selectiva ante el estímulo adecuado, los receptores somáticos se clasifican en:

- a) *Nociceptores*.
- b) *Termorreceptores*.
- c) *Mecanorreceptores*.

Existen tres tipos de nociceptores:

- 1) *Mecánicos*.
- 2) *De calor*.
- 3) *Polimodales* (que responden a estímulos dolorosos, térmicos y mecánicos).

Los nociceptores son terminaciones libres de fibras A  $\delta$  (dolor rápido) o C (dolor lento).

Existen dos tipos de termorreceptores:

- 1) *De frío*, con activación óptima desde 10 a 30°C.
- 2) *De calor*, con activación por arriba de 45°C.

Son terminaciones libres de fibras sensoriales semejantes a las nociceptivas (A y C para los receptores de frío; C para los de calor). Si se estimula con una temperatura de más de 45°C a una zona de la piel inervada por los receptores para el

frío, la sensación percibida es frío ("frío paradojal"). Esto se debe a que, superada cierta temperatura, el estímulo térmico estimula inespecíficamente a las fibras de las neuronas sensoriales primarias participantes en la detección de frío.

Se identifican dos grupos de mecanorreceptores para la sensación táctil (Tabla 4.1):

- 1) *Mecanorreceptores de adaptación rápida* (corpúsculos de Meissner y Pacini).
- 2) *Mecanorreceptores de adaptación lenta* (disco de Merkel y corpúsculo de Ruffini).

En el folículo piloso se encuentran todos estos receptores, excepto el corpúsculo de Meissner. Si bien en la mayoría de los casos las fibras son de tipo  $A\beta$ , hay mecanorrecepción mediada por algunas fibras  $A\delta$  y  $C$ .

La *propiocepción* es el sentido de:

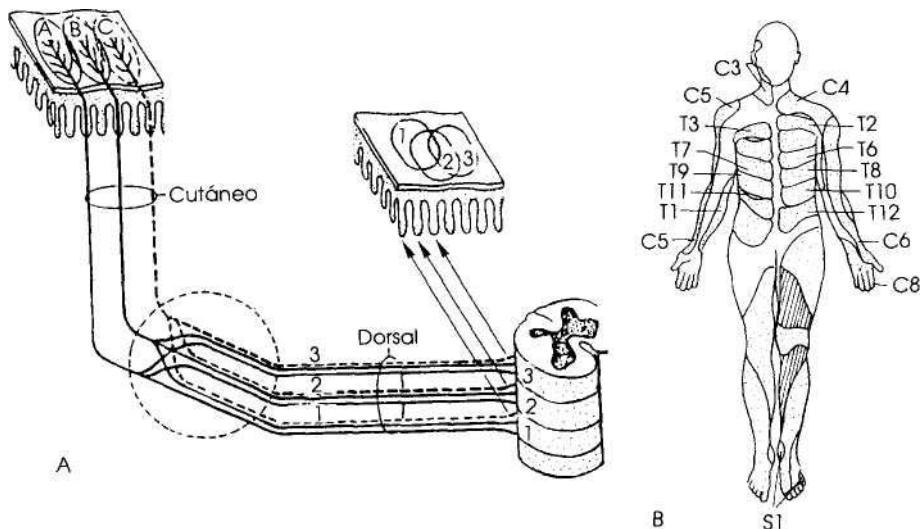
- a) *Posición y movimiento* de los miembros.
- b) *Equilibrio*.

La posición y movimiento de los miembros son detectados mediante mecanorreceptores ubicados en:

- 1) Músculo (huso muscular).
- 2) Superficie cutánea.
- 3) Cápsulas articulares (ver Capítulo 9). Los receptores del sentido del equilibrio se hallan en el aparato vestibular (ver Capítulo 10).

Se denomina *dermatoma* al área de la piel inervada por una raíz dorsal (es decir, el conjunto de *campos periféricos* de las neuronas de un ganglio dorsal). Los límites del dermatoma no están bien definidos, pues existe superposición entre raíces dorsales vecinas en la inervación de un área de la piel. Esto se debe a que hay en los nervios periféricos mezcla de fibras correspondientes a distintas raíces dorsales. El hecho de que no existan límites precisos para los dermatomas contrasta con los límites bien definidos de los territorios de los nervios periféricos (véase la Fig. 4.6). Este hecho tiene valor diagnóstico en lesiones de las raíces dorsales.

Los dermatomas para cada modalidad sensorial pueden *diferir en extensión*; por ejemplo, para el dolor son más pequeños que para la sensibilidad táctil. Los conocidos mapas de los dermatomas han sido obtenidos tanto por métodos de análisis fisiológicos como por el estudio de virosis localizadas, como el herpes zoster, que producen un cuadro cutáneo restringido a la raíz dorsal afectada por el virus (Fig. 4.6). Debe destacarse la importancia clínica de los mapas de dermatomas, elementos fundamentales de diagnóstico neurológico que permiten ubicar con precisión diferentes lesiones del SNC.



**Figura 4.6** Regiones inervadas por nervios cutáneos y raíces dorsales. (A): ordenamiento de las fibras aferentes. Las ramas cutáneas A,B,C inervan regiones bien delimitadas, pero como las fibras nerviosas sensoriales se redistribuyen entre los nervios espinales, la inervación cutánea de las raíces dorsales (dermatomas 1,2,3) está superpuesta. (B): Mapa de dermatomas. Las áreas de inervación cutánea de las raíces dorsales (dermatomas) de segmentos sucesivos se muestran alternadamente en ambos hemicuerpos; sólo L3 es mostrada en ambos hemicuerpos a fin de destacar el grado de superposición con L2 y L4.

Esta representación ordenada de la superficie se preserva en los distintos niveles jerárquicos de las vías somatosensoriales. Así como en la piel es posible determinar una distribución regional en cuanto a las raíces dorsales (*dermatomas*), a cada nivel jerárquico en las vías centrales las regiones de la superficie sensorial mantienen su representación topográfica (*principio de somatotopía*). Como veremos más adelante existe una organización análoga en el sistema visual (*retinotopía*) y en el auditivo (*tonotopía*).

La prolongación central de la neurona sensorial primaria penetra, a través de las raíces dorsales, en la *médula espinal*. Analizaremos a continuación cómo está organizada esta región del SNC.

En la *médula espinal* existen tres funciones fisiológicas bien definidas:

- Es una *estación de relevo* en las vías sensoriales.
- Contiene *vías ascendentes aferentes* y *vías descendentes motoras*, tanto somáticas como autonómicas, para las extremidades y el tronco.

**TABLA 4.2** Núcleos espinales y sus correspondientes láminas

| Núcleos                   | Láminas | Región          |
|---------------------------|---------|-----------------|
| Zona marginal             | I       | Asta posterior  |
| Substancia gelatinosa     | II, III | Asta posterior  |
| Núcleo propio espinal     | IV, V   | Asta posterior  |
| Columna de Clarke         | VII     | Zona intermedia |
| Núcleo intermedio lateral | VII     | Zona intermedia |
| Núcleos motores           | IX      | Asta anterior   |

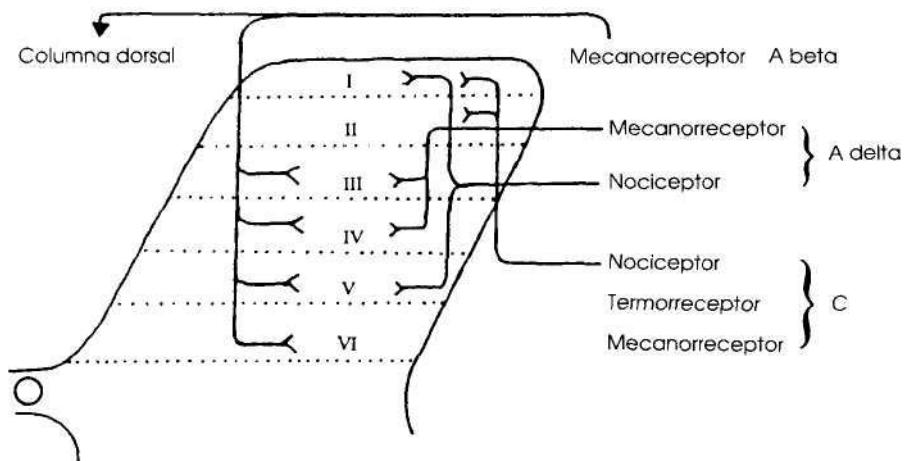
- c) Contiene los *circuitos neuronales básicos* (programas elementales, semejantes a los sistemas operativos de las microcomputadoras) del sistema motor somático (constituidos por las motoneuronas y sus interneuronas respectivas) y varios del sistema nervioso autónomo.

La *substancia gris medular* se divide anatómicamente en *astas anteriores* (o ventrales), una porción *intermedia*, y *astas posteriores* (o dorsales). Otras formas de sistematización han sido la clasificación de Rexed (división en láminas I al X), o por núcleos espinales. En la Tabla 4.2 se enumeran las principales equivalencias entre estas clasificaciones.

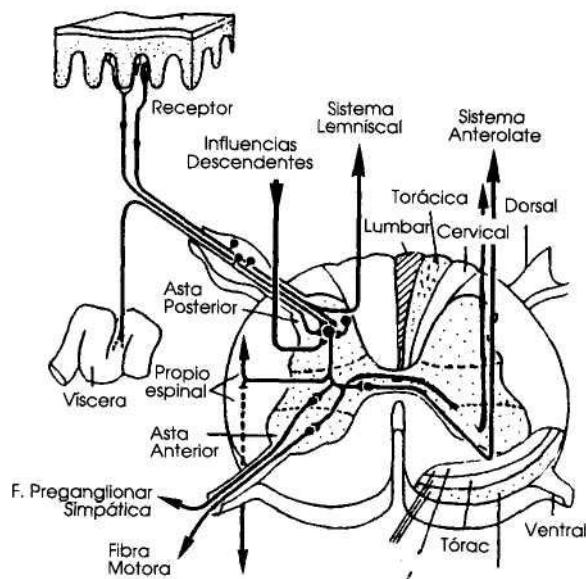
La función de los seis núcleos señalados en la Tabla 4.2 es la siguiente:

- 1) *Zona marginal*: sitio de ubicación de las neuronas de segundo orden para dolor y temperatura.
- 2) *Substancia gelatinosa de Rolando*: integración de información aferente de fibras amielínicas (fibras C).
- 3) *Núcleo propioespinal*: integración de información sensorial con información descendente proveniente de regiones superiores.
- 4) *Columna de Clarke*: estación de relevo de la información sobre posición de miembros y movimiento que llega al cerebro (miembros inferiores).
- 5) *Núcleo intermediolateral*: localización de las neuronas preganglionares autonómicas.
- 6) *Núcleos motores*: contienen las motoneuronas de los músculos esqueléticos; se verá en el Capítulo 8 cómo se subdividen estos grupos de motoneuronas.

En la Fig. 4.7 se esquematizan las terminaciones de los tres tipos de neuronas sensoriales primarias en las distintas láminas del asta posterior. Las correspondientes a fibras mielínicas de tipo A  $\beta$  terminan sobre neuronas del asta posterior



**Figura 4.7** Terminación de Fibras A beta, A delta y C en el asta dorsal de la médula espinal.



**Figura 4.8** Conexiones de los aferentes cutáneos y viscerales en la médula espinal. Después de entrar a través de las raíces dorsales, los aferentes hacen contacto con neuronas del asta posterior que transfieren la información a eferentes del mismo segmento (simpáticos y musculares) y a vías ascendentes. Existen influencias descendentes inhibitorias. Nótese la somatotopía en el cordón anterolateral y posterior.

y envían colaterales a través del cordón posterior. Las fibras somáticas y viscerales de tipo C y A  $\delta$  terminan sobre neuronas del asta posterior.

Las conexiones de salida posibles para las *neuronas del asta posterior* son:

- 1) *Tractos ascendentes largos*, previo cruce a la hemimédula contralateral (cordón anterolateral).
- 2) *Tractos ascendentes y descendentes cortos*, a través del haz propioespinal ipsilateral.
- 3) Proyección a otras interneuronas de circuito local en el asta posterior.
- 4) Proyección a las *motoneuronas* o sus *interneuronas*.
- 5) Proyección a las neuronas *preganglionares simpáticas* (Fig. 4.8).

Las dos últimas proyecciones citadas participan en los *reflejos motores y autonómicos*, respectivamente. Un hecho de importancia es la *convergencia* de aferentes de la piel y de las visceras sobre las mismas neuronas del asta posterior. Esta convergencia es la razón de la localización de un dolor visceral en zonas de la superficie corporal (*dolor referido*). Los tractos descendentes mostrados en la Fig. 4.8 ejercen el *control de entrada* de la información sensorial.

La *substancia blanca medular* comprende tres columnas, en pares bilaterales:

- a) Las columnas dorsales, que contienen *axones de proyección al bulbo*: los que llevan sensibilidad táctil y propioceptiva de miembros superiores (la de los inferiores asciende por la porción dorsal del cordón lateral o funículo dorsolateral), y *axones de comunicación intersegmentaria medular* (sistema propioespinal).
- b) Las *columnas laterales*, que contienen axones de *vías descendentes* que controlan la función motora, sensorial y autonómica, y axones de *vías ascendentes* vinculados a aspectos aferentes del control motor, como los haces espinocerebelosos o vías proprioceptivas de miembros inferiores.
- c) Las *columnas ventrales*, que contienen los *axones descendentes* de los sistemas motores que proyectan sobre las motoneuronas, y las *fibras ascendentes del sistema anterolateral* o espinotalámico.

El uso de la información que asciende por la médula espinal es *triple*:

- a) Para la *percepción*.
- b) Para el *control motor*.
- c) Para el mantenimiento del *estado de alerta* (a través de colaterales a la formación reticular mesencefálica).

Como ejemplo de estos usos múltiples de la información ascendente puede señalarse el de la propiocepción. Un uso de la propiocepción es estrictamente *somatosenso*rial y utiliza al sistema lemniscal. El otro uso está dado por la información llevada por los haces espinocerebelosos, de tipo inconsciente, y es fundamental para el *control de la actividad motora*.

La sección unilateral de la médula espinal produce el déficit sensorial y motor conocido como *síndrome de Brown-Séquard*. El cuadro clínico que presentan estos pacientes es:

- 1) Parálisis motora ipsilateral por debajo de la sección.
- 2) Pérdida disociada de la sensibilidad: tacto discriminativo (epicrítico) ipsilateral y sensibilidad térmica y dolorosa contralateral.

En la Fig. 4.8 se señala la representación somatotópica existente en los dos tractos ascendentes de la sensibilidad somática. Las fibras que entran en el cordón posterior o anterior desplazan a las que suben desde niveles inferiores. Debido a este hecho, las fibras del cordón posterior correspondientes a metámeras inferiores se encuentran en *posición medial*, y las del cordón anterolateral correspondientes a metámeras inferiores en *posición ventral*.

El sistema *anterolateral* se compone de varias vías ascendentes, que en conjunto desempeñan un papel importante en la percepción del dolor y de la temperatura, y una función secundaria en la sensibilidad táctil (Fig. 4.5). Entre las diferencias que presenta el sistema anterolateral en relación con el lemniscal, una destacable es que el sistema anterolateral termina no sólo en el tálamo sino también en varias regiones del tronco encefálico. Por su sitio de terminación pueden diferenciarse tres componentes del sistema anterolateral:

- 1) *Haz espinotalámico* (o *neoespinotalámico*).
- 2) *Haz espinorreticular* (o *paleoespinotalámico*).
- 3) *Haz espinotectal*.

Veremos estos componentes más adelante al tratar el dolor.

## 4.5 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL TÁLAMO

El *tálamo* es la estructura central de provisión de información sensorial a las áreas sensoriales primarias de la corteza cerebral, y de información sobre la progresión del movimiento a las áreas motoras de la corteza cerebral. Se localizan en el tálamo áreas vinculadas con:

- a) Función sensorial.
- b) Función motora.
- c) Emocionalidad.
- d) Áreas de asociación.

Es decir, el *tálamo no es una estructura exclusivamente sensorial*.

Si bien existen complejas clasificaciones anatómicas de los núcleos talámicos, desde el punto de vista fisiológico se distinguen:

- 1) Núcleos de proyección específica.
- 2) Núcleos de asociación.
- 3) Núcleos inespecíficos.

Las características de los *núcleos talámicos de proyección específica* son:

- a) Recibir un solo tipo de información (p. ej., de una modalidad sensorial determinada o de una función motora particular).
- b) Proyectar a una porción localizada de la corteza cerebral (áreas motoras o sensitivas primarias).
- c) Recibir una proyección recíproca (desde la porción de corteza cerebral a la cual proyectan).

Son ejemplos de núcleos talámicos de *proyección específica sensorial*:

- a) *Ventral posterior* (recibe proyección del sistema lemniscal y proyecta a la corteza sensorial primaria).
- b) *Geniculado lateral* (recibe proyección de las células ganglionares de la retina y proyecta a la corteza visual primaria).

Son ejemplos de núcleos talámicos de *proyección específica motora*:

- a) *Ventral lateral* (recibe proyección desde el cerebelo y proyecta a la corteza motora primaria).
- b) *Ventral anterior* (recibe proyección desde el globo pálido y proyecta al área premotora).

Es ejemplo de núcleos talámicos de *proyección específica límbica* el *grupo anterior* (que recibe proyección desde el hipotálamo y proyecta hacia el giro cingulado).

Las características de los *núcleos talámicos de asociación* son:

- a) Recibir proyección de varias áreas motoras o sensoriales.
- b) Proyectar a uno de los tres tipos de corteza de asociación (parieto-témporo-occipital, límbica o frontal).
- c) Recibir proyección recíproca de estas áreas cerebrales.

Son ejemplos de núcleos talámicos de asociación:

- a) El *pulvinar* (recibe proyección de los tubérculos cuadrigéminos superiores, de la vía auditiva, de la corteza visual primaria, y proyecta a la corteza de asociación parieto-temporo-occipital).
- b) *Grupo medial-dorsal* (recibe proyección de la corteza olfatoria y amigdala y proyecta a la corteza de asociación prefrontal).

Las características de los *núcleos talámicos inespecíficos* son:

- a) Reciben proyecciones difusas de diversas áreas del SNC.
- b) Proyectan en forma difusa a diversas regiones corticales y subcorticales contribuyendo a mantener el estado de vigilia.

Son ejemplos de núcleos talámicos inespecíficos los *núcleos de la línea media*, *núcleos intralaminares* o el *núcleo reticular*.

Las cuatro divisiones funcionales del tálamo: *sensorial*, *motora*, *motivacional* y de *asociación* remedian en parte a las encontradas en la corteza cerebral. Cada subdivisión talámica tiene una forma característica de conexión, la que exterioriza su función en el procesado de información. Así, los sistemas sensoriales envían información sobre una modalidad sensorial a áreas restringidas de la corteza cerebral a través de los núcleos de proyección específicos correspondientes. Esta información sensorial sirve de paso en la generación de la percepción consciente.

Con excepción del olfato, toda la información sensorial pasa por el tálamo antes de llegar a la corteza cerebral, y aun en el caso del olfato las neuronas sensoriales primarias proyectan directamente sólo a una porción restringida de la corteza entorinal (que a su vez proyecta al grupo medial-dorsal talámico de asociación antes de llegar al neocórtex).

No debe sin embargo deducirse que el tálamo "filtre" toda la información (sensitiva y no sensitiva) que llega al neocórtex. Existen proyecciones difusas (*en telesillaña*: Capítulo 2), a partir de sistemas monoaminérgicos subcorticales, que llegan de forma directa a la corteza cerebral sin hacer contacto talámico. La función de estos sistemas se discute en el Capítulo 12.

En las áreas de asociación de la corteza cerebral, las percepciones de los diferentes sistemas sensoriales se integran y relacionan con las conductas motoras superiores, tales como el lenguaje, y se cotejan con la información almacenada como "memoria". Estas funciones no sólo incluyen a *núcleos de proyección específica motora* del tálamo sino también a *núcleos talámicos de asociación*.

La función de los *núcleos motores talámicos* es proveer información a la corteza cerebral acerca de otras regiones que, como el cerebelo, están vinculadas al control de la función motora. Los *núcleos talámicos inespecíficos* mantienen el nivel general de activación cerebral y por lo tanto la vigilia y motivación.

La lesión del tálamo lateral por accidentes vasculares encefálicos comprende una combinación de alteraciones de la postura y motoras asociadas a respuestas afectivas, anormalmente exageradas ante la estimulación sensorial del hemicuerpo contralateral (*síndrome talámico*). Este tipo de dolor central implica reacciones dolorosas muy penosas para el enfermo, desencadenadas por estímulos sensoriales que, en condiciones normales, se hallan muy por debajo del umbral del dolor.

## 4.6 ÁREAS SOMATOSENSORIALES DE LA CORTEZA CEREBRAL

Varias zonas de la corteza parietal reciben proyección desde los núcleos talámicos específicos vinculados a la función sensorial. La *corteza somatosensorial primaria* o *S-I* se localiza en el giro postcentral (o circunvolución postrolándica) y en la profundidad del surco central (o cisura de Rolando) (Fig. 4.9).

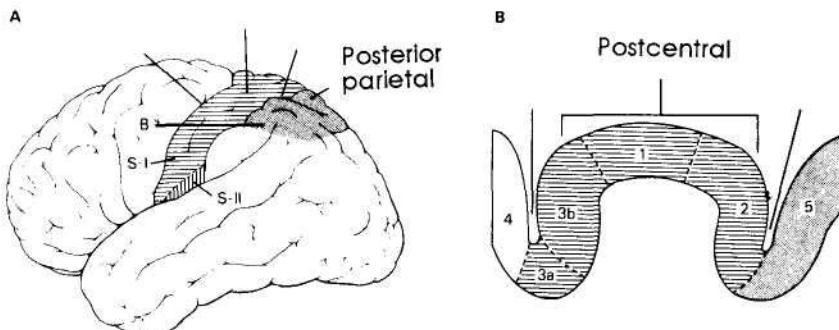
La *corteza somatosensorial primaria* comprende *cuatro áreas* identificables por su citoarquitectura (áreas de Brodmann 1, 2, 3a, y 3b). Cada una de estas áreas es importante para distintos aspectos de la percepción somática. Hemos llamado "*cualidades*" o "*submodalidades*" a estos aspectos de la modalidad sensorial, y hemos vinculado la existencia de submodalidades a la presencia de distintos receptores en el órgano sensorial.

En una ubicación lateral y posterior a *S-I* se ubica la *corteza somatosensorial secundaria* o *S-II*, sobre el borde superior de la cisura de Silvio (Fig. 4.9). *S-II* corresponde a la región preinsular del área 2 de Brodmann.

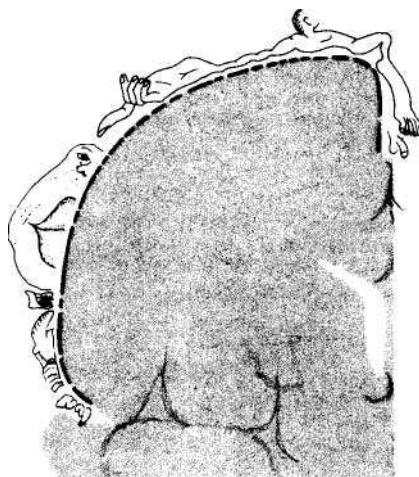
La información aferente a *S-I* proviene del hemicuerpo *contralateral*, mientras que la que llega a *S-II* es *bilateral*. La mayoría de las proyecciones talámicas *terminan en 3b*, desde donde existen proyecciones a áreas 3a, 1 y 2. Por esta razón, las modalidades percibidas en 3b comprenden formas más crudas de sensibilidad que en las otras áreas. Debe destacarse que 3a, 1 y 2 también reciben proyecciones talámicas.

Además de *S-I* y *S-II*, existen otras dos regiones corticales vinculadas a la sensibilidad somática: la *región insular*, ubicada en la profundidad de la cisura de Silvio, y la *corteza parietal posterior* (áreas 5 y 7 de Brodmann) que, como veremos en los Capítulos 10 y 16, constituye una corteza somatosensorial de alto orden relacionada con el procesado sensorial y motor.

Existe una estricta somatotopía en las áreas somatosensoriales corticales mencionadas. Esta es revelada por la actividad eléctrica cortical evocada como consecuencia de la activación de los campos receptivos periféricos. Las proyecciones



**Figura 4.9** Corteza somatosensorial. (A): vista lateral donde se representan *S-I*, *S-II* y la corteza parietal posterior. (B): sección esquemática, con la ubicación de las áreas 3a, 3b, 1 y 2. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).



**Figura 4.10** Organización somatotópica de S-I ("homúnculo sensorial"). Nótese la desproporción de representación de las distintas regiones del hemí-cuerpo contralateral (Modificado de Penfield y Rassmussen, 1950).

talámicas terminan ordenadamente sobre *S-I*, de tal forma que las distintas regiones están representadas en el giro postcentral con la cabeza hacia abajo y los pies hacia arriba, "colgando" en la cisura interhemisférica (Fig. 4.10). El tamaño de cada área cortical es *proporcional a la densidad de receptores cutáneos* en la zona correspondiente. Por ejemplo, las submodalidades sensoriales correspondientes al tronco y espalda ocupan poco espacio, mientras que las de la mano y músculos de la fonación tienen amplia representación.

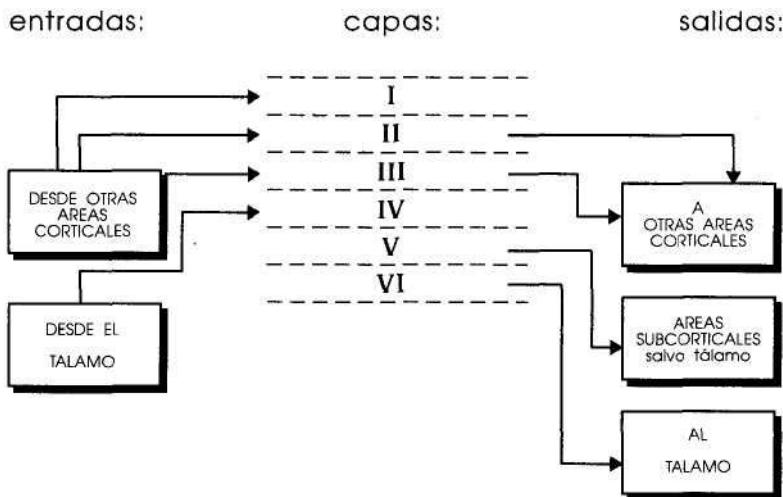
La *somatotopia* en *S-II* es tal que las modalidades sensoriales de los pies están representados en el fondo de la cisura de Silvio y la cabeza en el extremo inferior del giro postcentral. Debe señalarse que estos mapas fueron inicialmente obtenidos mediante el uso de electrodos de gran tamaño, lo que hizo suponer que había fusión de las distintas submodalidades sensoriales correspondientes a cada región (dando origen al "homúnculo" u "hombrecillo" sensorial).

Los estudios más recientes, realizados mediante el empleo de microelectrodos, indican que a nivel de cada zona de la corteza sensorial hay varias representaciones de modalidades sensoriales en *paralelo* (es decir, no fusionadas), correspondientes a la región anatómica representada.

Analizaremos a continuación la *estructura columnar básica* de la corteza cerebral, que servirá para entender el funcionamiento de la corteza cerebral, no sólo en sus aspectos sensoriales, sino también motores y de asociación.

El neocórtex está compuesto por seis capas de neuronas, numeradas de I a VI desde la superficie a la profundidad (Fig. 4.11). En la *corteza somatosensorial* se ubican neuronas que efectúan *cuatro tipos de proyecciones eferentes*:

## NEOCORTEX



**Figura 4.11** Esquema general de aferencias y eferencias del neocórtex.

- Intracorticales*: son las únicas mediadas por las interneuronas corticales (las otras tres proyecciones están mediadas por las neuronas piramidales de proyección).
- De asociación*, con diferentes regiones corticales ipsilaterales. Se originan en las capas II y III y conectan las distintas áreas de S-I entre sí (1, 2, 3a, 3b), o S-I y S-II entre sí, o ambas con la corteza parietal posterior.
- Interhemisféricas*, a través del cuerpo calloso, con áreas simétricas del hemisferio opuesto. Se originan también en las capas II y III.
- Subcorticales*, siendo cuatro las importantes: (1) al estriado; (2) al tálamo; (3) a los núcleos de Goll y Burdach; (4) al asta dorsal de la médula espinal. Las tres últimas median el *control de entrada de la información sensorial*, mecanismo por el cual la corteza controla la información aferente. El origen de (2) es la capa VI y el resto se origina en la capa V.

Son dos las aferencias "punto a punto" que arriban a la corteza somatosensorial:

- Las originadas en el tálamo, que terminan en la capa IV.
- Las proyecciones originadas en otras zonas de la corteza cerebral, que terminan en las capas I, II y III.

Asimismo el neocórtex recibe *inervación monoaminérgica difusa* desde distintas zonas subcorticales (tronco encefálico, núcleo basal de Meynert), con la estructura "en telaraña" que ya mencionáramos.

Mediante registros extracelulares de la corteza cerebral realizados por medio de microelectrodos pudo establecerse que las células de las áreas somatosensoriales no son "silenciosas", sino que, por el contrario, presentan una actividad espontánea. Esta actividad puede ser aumentada o disminuida por la estimulación de un tipo de receptor cutáneo en un área determinada de la superficie corporal.

Vernon Mountcastle denominó a esta área el *campo receptivo de la neurona central*, concepto que, como hemos visto con ejemplos en este capítulo, se extendió luego a todas las neuronas centrales, sean o no corticales, independientemente de la función que desempeñen. Los campos receptivos varían en tamaño en correspondencia con la distorsión registrada en el "homúnculo sensitivo" (Fig. 4.10), presentando antagonismo centro-periferia como resultante del procesado jerárquico de la información.

La *organización histofisiológica de la corteza cerebral* es *columnar* en sentido vertical (es decir, no sigue un sentido horizontal, como podría deducirse de su estructura en 6 ó 3 capas celulares). En el caso de la corteza somatosensorial, cada una de las neuronas de un cilindro de la corteza de aproximadamente 200 µm de diámetro (*columna*), pertenezca a la capa cortical que pertenezca, es estimulada por la misma submodalidad sensorial en un mismo punto de la superficie corporal.

Numerosas neuronas, sobre todo de la capa IV, tienen un campo receptivo con antagonismo centro-periferia. Para un segmento de la superficie corporal podrán ubicarse en el sector correspondiente del "homúnculo sensorial" columnas correspondientes a la posición de la articulación, al tacto, a la presión, etc.

Existen así *cuatro representaciones paralelas* de la superficie corporal en S-I (una para cada submodalidad) y una adicional en S-II. Las submodalidades observables en los cuatro hemicuerpos contralaterales representados en S-I son:

- a) *Área 3a*: receptores musculares de estiramiento.
- b) *Área 3b*: receptores cutáneos de adaptación lenta.
- c) *Área 1*: receptores cutáneos de adaptación rápida.
- d) *Área 2*: presión y posición articular.

Debe mencionarse que un cierto porcentaje de las neuronas corticales de áreas somatosensoriales presenta respuestas ante la *dirección y trayectoria del estímulo* (y no, como las restantes, ante estímulos estáticos de la superficie somática). A estas neuronas se las llama *neuronas complejas* y resultan de un proceso mayor de abstracción de información a nivel cortical, por el cual se extraen ciertas características del estímulo. El papel de las neuronas complejas es trascendente en funciones sensoriales como el reconocimiento del movimiento y de las formas (*estereognosis*). Encontraremos nuevos ejemplos de neuronas corticales complejas en los capítulos 5 y 6.

Recientemente ha comenzado a revelarse cómo se efectúan algunos de los procesos informacionales elementales en el sistema somatosensorial. En el caso del *análisis de la forma*, estos estudios se han realizado en macacos mediante estímulos cutáneos con figuras en relieve (p. ej., letras), y registro simultáneo de la acti-

vidad eléctrica de los aferentes cutáneos y de las porciones correspondientes de S-I en las áreas 3b (sitio inicial del análisis de la información cutánea) y 1.

Se ha demostrado así que de los tres tipos principales de fibras cutáneas aferentes que llegan a 3b (mecanorreceptores de adaptación rápida, mechanorreceptores de adaptación lenta y fibras provenientes de los corpúsculos de Pacini), sólo los *mecanorreceptores de adaptación rápida* y en menor proporción, los de *adaptación lenta*, participan en el análisis de la forma. Las fibras provenientes de los corpúsculos de Pacini y los mechanorreceptores de adaptación lenta son importantes para el análisis de *objetos en movimiento*.

Las fibras de *adaptación lenta* representan *isomórficamente* al estímulo, es decir su descarga representa fielmente las características del estímulo. Es de notar que es primariamente por código de población y no de frecuencia como se realiza este análisis. En el área 3b existen neuronas que muestran actividad isomórfica con el estímulo, semejante a la detectada periféricamente. En cambio, en el área 1 de S-I, la actividad de las neuronas carece de tal representación, por lo que se piensa que se encuentran a un nivel de mayor abstracción en el procesado sensorial.

Estos estudios, y otros recientes realizados con primates mediante el empleo de técnicas anatómicas de trazado y de procedimientos electrofisiológicos, han conducido al esquema de procesado de la información mechanorreceptora somatosensorial resumido en la Fig. 4.12. En el esquema, y con objeto de destacar el flujo centrípeto de información, no se muestran las conexiones recíprocas entre las distintas estructuras.

Los aspectos principales del procesado de información en el circuito de la Fig. 4.12 comprenden:

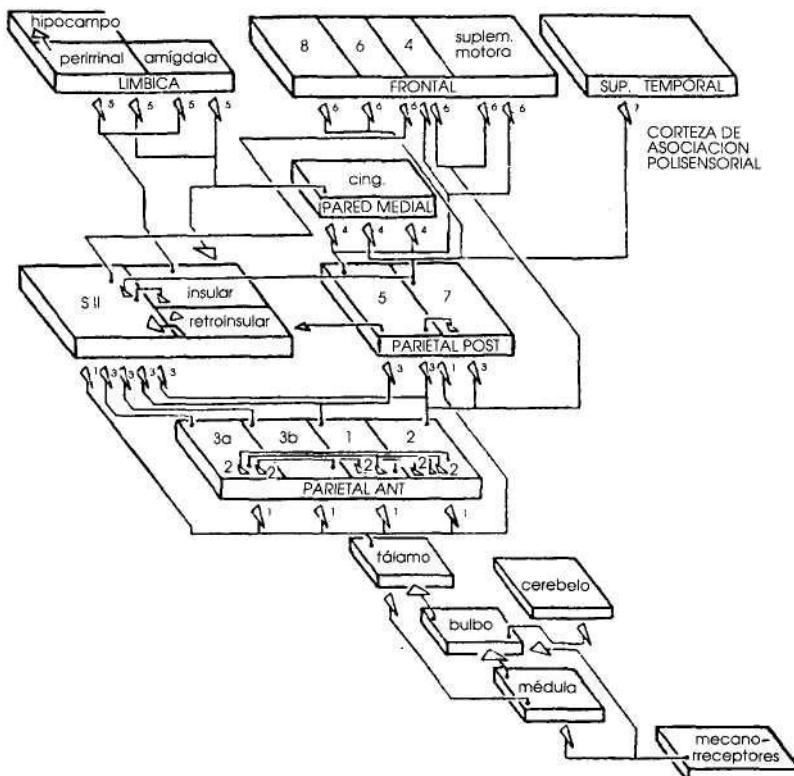
- a) Transmisión ascendente de vías subcorticales a los núcleos talámicos, los que proveen proyecciones (flechas indicadas con 1) a múltiples áreas de S-I (3a, 3b, 1, 2), a la corteza parietal posterior (áreas 5 y 7), y a S-II y corteza insular.
- b) Procesado jerárquico de información en S-I, siendo 3b el área que recibe información más "cruda" en esta modalidad (flechas indicadas con 2).
- c) Transmisión desde S-I a S-II, corteza insular y corteza parietal posterior (flechas indicadas con 3).
- d) Transmisión a zonas de mayor orden jerárquico en el procesado sensorial, como el cíngulo, la corteza de asociación parieto-támporo-occipital, la corteza de asociación límbica y la corteza motora (flechas 4 a 7).

Estos circuitos no son inmutables una vez establecidos: se producen cambios que son más marcados en la niñez (implicando modificaciones en la conectividad neural) que en la vida adulta (donde los cambios son en general en circuitos locales sinápticos). Es decir, las *conexiones neurales centrales son modificables por la experiencia*.

## 4.7 VÍAS DEL DOLOR

El dolor es una experiencia destinada a la protección. Sus características sensoriales primitivas y de urgencia son, sin embargo, susceptibles de control superior. Todos hemos experimentado dolores de aproximadamente la misma intensidad, pero con muy diferentes repercusiones subjetivas. Es sabido que las heridas en combate pasan muchas veces desapercibidas hasta que la lucha cesa. Estos hechos son una evidencia de *mecanismos murales para el control del tráfico neural* en la vía nociceptiva, resultado del control de entrada de la información sensorial ya mencionado.

El dolor se transmite por vías neurales específicas que se inician a nivel de terminaciones libres superficiales y profundas. Estos receptores responden a *submodalidades específicas* (mecánicas, térmicas), o son *polimodales*. Se piensa que, en parte, responden como *quimiorreceptores*, reaccionando ante sustancias químicas producidas por el daño celular (p. ej., prostaglandinas, bradiquinina, histamina, K<sup>+</sup>).



**Figura 4.12** Esquema de circuito integrado de las estructuras del cerebro de primates que participan en el procesamiento de información originada en los mecanorreceptores.

En la Fig. 4.7 se representa la terminación de los *dos tipos de neuronas sensoriales primarias nociceptivas en el asta posterior*. Las de fibras mielínicas A δ lo hacen en las láminas I y V. Las correspondientes a fibras amielínicas (C), en las láminas I y II, sobre interneuronas que conectan principalmente sobre la lámina V.

El neurotransmisor en las neuronas de fibras amielínicas es el neuropéptido substancia P. Se ha demostrado que existe liberación de substancia P y otros neuropéptidos, como la somatostatina, tanto a nivel de la prolongación central de la fibra C como en la periférica, a nivel de las terminaciones libres cutáneas. Esta liberación periférica de transmisor participa en el desarrollo de la respuesta inflamatoria local (*reflejo axónico*).

En el asta dorsal de la médula espinal existen *dos poblaciones de neuronas de segundo orden* para la transmisión del dolor (Fig. 4.8). Estas dos poblaciones son:

- a) *Neuronas de relevo*, que envían sus axones hacia el tálamo o tronco encefálico.
- b) *Interneuronas*, que conectan con otras semejantes en el asta posterior, o con neuronas de relevo.

Las *neuronas de relevo* comprenden a su vez dos subpoblaciones:

- 1) la primera está constituida por neuronas de relevo de la lámina I, que envían sus axones por el cordón anterolateral del lado opuesto constituyendo el *haz neoespinotalámico*.
- 2) la segunda está formada por neuronas de relevo de la lámina V, que envían parcialmente sus axones por el cordón anterolateral del mismo lado. Estas fibras constituyen los haces *espinorreticular* o *paleoespinotalámico*, y el *haz espinotectal*.

El estudio electrofisiológico de las neuronas de las láminas I y V ha permitido identificar su *respuesta funcional*:

- Las neuronas de la lámina I reciben información *exclusivamente de los nociceptores*, a través principalmente de fibras A δ pero también de algunas fibras C.
- Las neuronas de la lámina V reciben información de los *nociceptores* (principalmente de fibras C), de los *mecanorreceptores* (fibras A β, y en menor grado, A δ y C) y de los *termorreceptores* (fibras C) (Fig. 4.7).

De acuerdo con estas particularidades anatómicas, puede concluirse que:

- 1) Las neuronas de relevo de la lámina I median el *dolor agudo, brillante, bien localizado* (haz neoespinotalámico).
- 2) Las neuronas de relevo de la lámina V son multirreceptivas, responden tanto a estímulos dolorosos como no dolorosos, y entre los primeros, a aquellos provenientes de neuronas sensoriales primarias de las fibras de

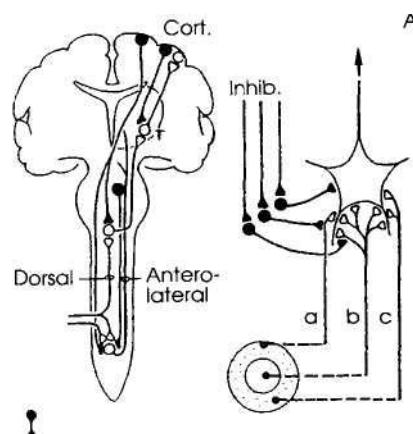
menor velocidad (*dolor sordo, pobemente localizado, lento*) (haz paleoespinotalámico).

Debe señalarse que es *minoritaria* la población de fibras ascendentes del cordón anterolateral que terminan en el tálamo (Fig. 4.5). La mayoría termina difusamente en la formación reticular del tronco encefálico, en particular en la zona que rodea al acueducto de Silvio (*substancia gris periacueductal, área estrechamente vinculada con el sistema límbico*). De ahí la capacidad de los estímulos dolorosos para producir estado de alerta y respuestas neurovegetativas difusas, como cambios respiratorios y cardiovasculares.

En la población de axones sensoriales de segundo orden que llegan al tálamo se mantiene la segregación de las modalidades encontradas en las neuronas de las láminas I y V del asta posterior. Es decir, el *haz neoespinotalámico* termina en los núcleos talámicos de proyección específica, y el *haz paleoespinotalámico* termina en los núcleos laminares del tálamo (inespecíficos).

#### 4.8 MECANISMOS CENTRALES DE LA ANALGESIA

La existencia del *control de entrada* ejercido por estructuras superiores mesencefálicas, diencefálicas y corticales sobre la información aferente que llega desde los receptores, se manifiesta en la *vía del dolor* a través de los *mecanismos centrales de analgesia*. La función principal de este control aferente o de entrada es

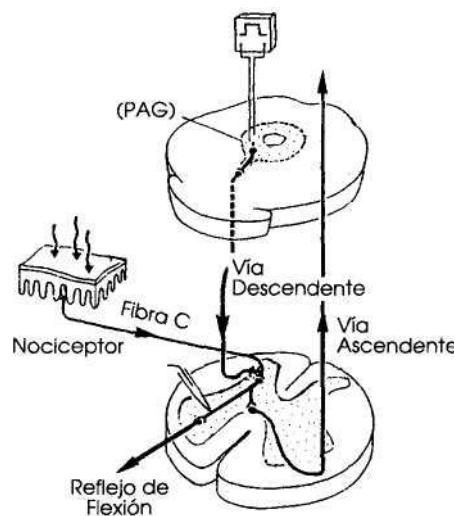


**Figura 4.13** Control descendente de información sensorial aferente. A: En sinapsis de asta posterior, núcleos del cordón dorsal y n úcleo ventrobasal del tálamo se ejerce un control inhibitorio descendente. B: Este control cambia el tamaño del campo receptivo, ya que las aferentes primarias a y c son más susceptibles de inhibición que la aferente primaria b.

suprimir la información irrelevante originada en la periferia, dejando pasar sólo la de intensidad suficiente como para tener un significado adaptativo (Fig. 4.13).

La primera teoría de control del dolor sostenía que colaterales de las fibras mielínicas del cordón dorsal (sistema lemniscal) ejercían una inhibición de tipo presináptico a nivel de las sinapsis de neuronas de segundo orden del asta posterior, involucradas en la transmisión del dolor (teoría del control de entrada de Melzack y Wall). Si bien electrofisiológicamente no se ha encontrado evidencia acerca de esta inhibición, dicha teoría despertó el interés en un hecho verificable: la estimulación de las fibras mielínicas de la *raíz dorsal*, o de puntos determinados de la *superficie cutánea*, resulta en analgesia. Los estudios más recientes indican que la forma en que se ejerce el efecto analgésico resultante de la estimulación de las raíces dorsales es *central*, y no a través de un mecanismo simple medular de inhibición presináptica.

El efecto analgésico puede reproducirse por estimulación eléctrica de diversas áreas cerebrales. La zona de mínimo umbral es la *substancia gris periacueductal*, en las neuronas serotoninérgicas que allí predominan, y en los *núcleos del rafe*, continuación bulbar del sistema serotoninérgico periacueductal. Recientemente se ha descrito también la participación de vías descendentes noradrenérgicas y dopaminérgicas en el control del dolor. El efecto analgésico de la estimulación de los núcleos citados no se debe a un bloqueo de la vía ascendente del dolor, sino que es ejercido por *proyecciones descendentes* de las neuronas monoaminérgicas al asta posterior (Fig. 4.14).



**Figura 4.14** Inhibición de la información somatosensorial nociceptiva por estimulación mesencefálica (PAG: substancia gris periacueductal). La vía monoaminérgica descendente activa interneuronas encefalinérgicas del asta posterior que actúan presinápticamente inhibiendo a la fibra C. La actividad detectada por el electrodo de registro medular disminuye durante la estimulación mesencefálica.

Estas proyecciones descendentes terminan en interneuronas que utilizan a los neuropéptidos opioides encefalinas como transmisores. Las interneuronas encefalinérgicas *inhiben presinápticamente* la liberación de substancia P y somatostatina de las neuronas sensoriales primarias nociceptivas de fibras C. El aval a esta hipótesis está dado por los siguientes hechos, verificables experimentalmente:

- a) El bloqueo de receptores serotoninérgicos o de opioides anula el efecto analgésico de la estimulación central.
- b) Se detectan los componentes neuronales implicados por técnicas inmunohistoquímicas. Sin embargo debe mencionarse que existe también un *componente no opioide* en la analgesia de tipo central.

La identificación de regiones centrales involucradas en la analgesia ha llevado al desarrollo de técnicas de implantación de electrodos en la substancia gris periacueductal, como tratamiento del dolor crónico e irreductible en pacientes (Fig. 4.14). A través de un estimulador programable subcutáneo, el paciente puede obtener analgesia persistente durante un cierto tiempo. Se ha detectado la liberación de péptidos opioides al LCR durante la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal. Del mismo modo, durante procedimientos analgésicos como la acupuntura se registra liberación de opioides endógenos, lo que ofrece una base fisiológica para explicar la eficacia de este antiguo tratamiento.

El grupo de neuropéptidos opioides es de gran interés fisiológico debido a la variedad de funciones que median en el SNC y fuera de él. Por su afinidad a distintas drogas se distinguen tres tipos de receptores:

- a)  $\mu$
- b)  $\beta$
- c)  $\kappa$

El receptor  $\mu$  es el receptor que media el efecto analgésico y de adicción típico de la morfina. El receptor  $\kappa$  produce analgesia sin los efectos de adicción. El receptor  $\delta$  es modulatorio.

La presencia de sitios receptores opioides motivó la búsqueda de la substancia (o substancias) endógena que se unía a ellos. Fueron así descritos diversos neuropéptidos opioides. Como otros neuropéptidos, estos compuestos son sintetizados en neuronas a partir de un precursor (preproneuropéptido) de alto peso molecular (ver Capítulo 3). Hasta el momento actual se han descrito 18 estructuras peptídicas distintas derivadas de tres precursores:

- a) *Preproopiomelanocortina*.
- b) *Preproencefalina*.
- c) *Preprodinorfina*.

La *preproopiomelanocortina* se sintetiza en la hipófisis, SNC y linfocitos, y da origen a un péptido de 31 aminoácidos, la  $\beta$ -*endorfina*, y a otras endorfinas; este

precursor también da origen al ACTH y MSH. Las endorfinas son los ligandos naturales del receptor  $\mu$ .

La *preproencefalina* se ha identificado en médula adrenal y SNC, y da origen a la *metionina-encefalina* y a la *leucina-encefalina*. Cada molécula de preproencefalina se procesa intraneuronalmente para dar 4 moléculas de met-encefalina y 1 molécula de leu-encefalina, junto con otros 2 péptidos de 7 y 8 aminoácidos. Las encefalinas son los ligandos naturales del receptor  $\delta$ .

La *preprodinorfina* se produce también en ciertas neuronas centrales. En una primera etapa de su procesado se produce una familia de péptidos opioides: *las dinorfinas*, de las cuales las más importantes son: dinorfina 1-8, dinorfina 1-17,  $\alpha$ -neoendorfina y  $\beta$ -neoendorfina. Existen en el precursor tres residuos de leu-encefalina. Las dinorfinas son los ligandos naturales del receptor K.

La distribución de neuronas opioideas es amplia. En la médula espinal constituyen un grupo importante de interneuronas de las láminas I y II, estimuladas por las vías monoaminérgicas descendentes, principalmente serotoninérgicas (Fig. 4.14). También se encuentran en los núcleos del rafe y en la substancia gris periaqueductal, y se los identifica en diversas estructuras centrales vinculadas al sistema límbico (p. ej. amígdala, hipotálamo), a la regulación motora (p. ej. ganglios básales) y a la función sensorial (p. ej. tálamo).

## 4.9 DOLOR VISCERAL

En las visceras existen numerosos receptores, tales como *osmorreceptores*, *barorreceptores*, *glucorreceptores*, etc., que responden a cambios en el medio interno. Sus aferentes participan en distintos *reflejos autonómicos de importancia homeostática*, los que serán estudiados al tratar la fisiología de los sistemas respectivos. Estos receptores son la base de la *interocepción*, y comienza hoy a ser aparente su importancia en mediar lo que desde un punto de vista psicológico puede denominarse *el inconsciente*.

También existen *nociceptores*, *mecanorreceptores* y algunos *termorreceptores viscerales*. Estos nociceptores participan en el *dolor visceral*. Parte de sus fibras aferentes viajan por vías somáticas y autónomas, y los cuerpos de las neuronas sensoriales primarias están ubicados en los ganglios dorsales de las metámeras correspondientes. Las neuronas de segundo orden y sus vías ascendentes son semejantes a las de la sensibilidad periférica, y puede encontrarse en las representaciones corticales una *distribución conjunta de campos receptivos de extero e interoceptores*. Una parte importante constituye la porción aferente del X par.

Como puede apreciarse en la Fig. 4.8, la convergencia de aferentes viscerales y cutáneos sobre los mismos grupos neuronales de segundo orden da lugar a que el dolor visceral se experimente sobre una porción de la superficie cutánea (*dolor referido*). Este dolor referido se verifica en la porción de la superficie cutánea de origen embriológico similar a la víscera afectada (*regla de los dermatomas*).

## 4.10 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Describir las características de los tres tipos básicos de percepción.
- Definir las cuatro dimensiones básicas de la respuesta sensorial y dar un ejemplo de cada una de ellas.
- Diferenciar con ejemplos "estímulo sensorial", "sensación" y "percepción".
- Describir dos características de un estímulo adecuado.
- Enumerar tres formas de extraer información sobre las propiedades de un estímulo.
- Fundamentar con dos razones el hecho de que la especificidad del receptor es el elemento básico de la codificación sensorial.
- Diferenciar un receptor primario de uno secundario.
- Señalar dos componentes del procesado jerárquico de información.
- Definir "umbral sensorial diferencial" y dar un ejemplo.
- Describir el análisis de contrastes realizado en la vía sensorial y la fórmula que expresa la relación entre la intensidad mínima percibida como diferente y la intensidad del estímulo.
- Enunciar los dos componentes que participan en la percepción de un estímulo sensorial.
- Enumerar cuatro modalidades del sistema somatosensorial.
- Atribuir una modalidad sensorial al sistema lemniscal y una modalidad sensorial al sistema anterolateral.
- Enumerar: (a) tres tipos de receptores somáticos; (b) tres tipos de nociceptores; (c) dos tipos de termorreceptores; (d) dos tipos de mecanorreceptores. Indicar cuáles de los receptores nombrados son rápidamente adaptables, y cuáles son relativamente inadaptables.
- Señalar dos elementos constitutivos de la propiocepción.
- Nombrar un tipo de fibra nerviosa originada en: (a) folículo piloso; (b) corpúsculo de Pacini; (c) terminación libre; (d) huso muscular; (e) cápsula articular.
- Ubicar en un esquema las seis láminas del asta posterior y el sitio de terminación en éstas de las fibras sensoriales primarias provenientes de: (a) mecanorreceptores; (b) nociceptores; (c) termorreceptores.
- Señalar en un esquema las bases fisiológicas de los fenómenos del "dolor referido" y del "reflejo axónico".
- Describir un componente ascendente y un componente descendente de: (a) columna medular dorsal; (b) columna medular lateral; (c) columna medular anterior.
- Enumerar tres usos de la información somatosensorial ascendente.
- Describir dos cambios sensoriales y dos motores que siguen a la hemisección medular.

- En un corte medular, esquematizar la organización somatotópica de: (a) sistema lemniscal; (b) sistema anterolateral.
- Enumerar tres grupos funcionales de núcleos talámicos y dar dos propiedades y dos ejemplos de cada uno de ellos.
- Nombrar dos componentes del síndrome talámico.
- Nombrar cuatro regiones de la corteza cerebral que participen en el procesado de la sensibilidad somatosensorial.
- Identificar tres tipos de proyecciones de las neuronas piramidales de S-I.
- Definir una característica electrofisiológica del campo receptivo de una neurona central.
- En un modelo de circuito sináptico, representar el mecanismo de inhibición periférica del campo receptivo.
- Dibujar las conexiones básicas de una columna cortical y los elementos celulares constitutivos.
- Nombrar dos submodalidades observables en S-I.
- Identificar en un esquema el circuito básico de procesado de información somatosensorial más conocido (la mecanorrecepción).
- Identificar en un esquema medular el sitio de origen de los haces neo y paleoespinotalámico, y las modalidades del dolor transmitidas por ambos sistemas.
- Nombrar dos neurotrasmisores peptídicos participantes en la nocicepción.
- Identificar dos núcleos del tronco encefálico participantes en el sistema analgésico endógeno.
- Enunciar dos funciones posibles del sistema analgésico endógeno.
- En un esquema, representar las vías descendentes y circuitos medulares de la analgesia endógena.
- Nombrar las tres familias de péptidos opioides, y un receptor opioide vinculado a cada una de ellas.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bennet, G.J. Experimental models of painful peripheral neuropathies. *News in Physiological Sciences*. 1990,5: 128.
- Cordo, P.J.; Flanders, M. Sensory control of target acquisition. *Trenas in Neurosciences*. 1989, 12: 110.
- Fitzgerald, M. Monoamines and descending control of nociception. *Trenas in Neurosciences*. 1986,9:51.
- Hammond, D.L. New insights regarding organization of spinal cord pain pathways. *News in Physiological Sciences*. 1989 4: 98.
- Lisney, S.J.W.; Bharali, L.A.M. The axon reflex: an outdated idea or a valid hypothesis? *News in Physiological Sciences*. 1989,4: 45.
- Mansour, A.; Khachaturian, H.; Lewis, M.E.; Akil, H.; Watson, S.J. Anatomy of CNS opioid receptors. *Trenas in Neurosciences*. 1988, 11: 308.
- McCormick, D.A. Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. *Trenas in Neurosciences*. 1989, 12: 215.

- Millan, M.J. k-Opioid receptors and analgesia. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1990, 11:70.
- Pons, T.P. Representation of form in the somatosensory system. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11:393.
- Sawynok, J.; Sweeney, M.I.; White, T.D. Adenosine release may mediate spinal analgesia by morphine. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1989, 10: 186.
- Steriade, M.; Jones, E.G.; Llinas, R.R. *Thalamic Oscillations and Signalling*, Wiley, N.York. 1988.

# *Fisiología de la visión*

## **5.1 INTRODUCCIÓN**

La radiación electromagnética de longitud de onda entre 400 y 750 nm es percibida por el ojo humano como luz. Los objetos que nos rodean reflejan luz con diferentes grados de intensidad (*luminosidad*). La base de la visión es la *comparación de contrastes*, más que la determinación de intensidades absolutas. Ya hemos visto en el Capítulo 4 que éste es un principio general en Fisiología Sensorial. El contraste (C) está expresado por la fórmula:

$$C = (I_b - I_o) / (I_b + I_o)$$

donde  $I_b$  e  $I_o$  son las luminosidades correspondientes a las superficies brillante y oscura, respectivamente. Aun en el caso de que el valor de C sea 0, el ojo humano puede percibir diferencias en objetos que reflejen porciones particulares del espectro luminoso (y sean, por lo tanto, coloreados). Esta es la ventaja adaptativa de la visión cromática, que analizaremos en detalle en el presente capítulo.

Si tomamos 1 como valor arbitrario de luminosidad media de una noche oscura y de cielo cubierto, la luminosidad de una noche estrellada sin luna será  $10^3$ , la de una noche de luna llena,  $10^5$ , y la de un mediodía de verano,  $10^{13}$ . El rango de visión útil del ojo humano varía entre 1 y  $10^{11}$ , es decir, unas 11 unidades log (aproximadamente el doble de las cinco unidades log de la mayoría de los receptores sensoriales).

La razón de este rango duplicado de sensibilidad es la presencia en la retina de dos sistemas de receptores:

- a) *Receptores para la visión nocturna o escotópica*, llamados *bastones*.
- b) *Receptores para la visión diurna, o fotópica*, llamados *conos*.

Las visiones *fotópica* y *escotópica* difieren entre sí en dos cualidades esenciales de la percepción visual:

- a) La detección del *brillo*.
- b) La percepción del *color*.

A la luz de la luna, los objetos carecen de color, pero difieren en su brillo. A la luz del sol, los objetos difieren tanto en su brillo como en su color.

La curva de *sensibilidad espectral* del ojo humano también cambia al pasar de la luz a la oscuridad. En luz el máximo de esta curva se ubica a 555 nm; en oscuridad el máximo se ubica a 505 nm, *desviándose el espectro hacia el rojo*. Este fenómeno se debe a que los fotopigmentos participantes son distintos:

- El máximo nocturno de 505 nm corresponde a la *rodopsina*, fotopigmento de los bastones y mediadores de la visión escotópica.
- El máximo diurno de 555 nm es el resultante de la acción conjunta de tres fotopigmentos en los conos, o *conopsinas*, que median la visión fotópica.

Los *movimientos oculares* y de la *cabeza* juegan un importante papel en la visión. La amplitud y dirección de estos movimientos dependen no sólo de la atención e interés del observador, sino también de una serie de reflejos oculomotores, que enseguida analizaremos. Baste por ahora dar un ejemplo de una función primordial del movimiento ocular. Si se estabiliza mecánicamente a los globos oculares, y por lo tanto se fija la imagen sobre la retina, en pocos segundos hay pérdida de la visión. Esta visión se recupera tras permitir un mínimo movimiento ocular, pues la imagen se proyecta ahora sobre otro punto de la retina. En condiciones normales, estos movimientos continuos de los globos oculares son reflejos e imperceptibles (nistagmo fisiológico).

## 5.2 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL OJO

Se recomienda tener presente para el análisis fisiológico que sigue la anatomía macroscópica y microscópica de la vía óptica, así como los aspectos biofísicos de la formación de la imagen en el ojo humano.

El sistema óptico del ojo es una *lente compuesta* que forma una imagen *invertida y reducida* del mundo exterior. Tanto la cantidad de luz que alcanza la retina como el poder de refracción del sistema óptico pueden ser alterados por músculos lisos bajo el control del sistema nervioso autónomo.

La cantidad de luz que arriba a la retina se regula dentro de ciertos límites por el diámetro pupilar. La iluminación de un ojo produce la contracción (miosis) ipsilateral de la pupila (*reflejo pupilar*), así como la del otro ojo (*reflejo consensual*). En la oscuridad hay dilatación pupilar (*midriasis*). El diámetro de la pupila también se reduce en función de la cercanía del objeto (*respuesta de convergencia*).

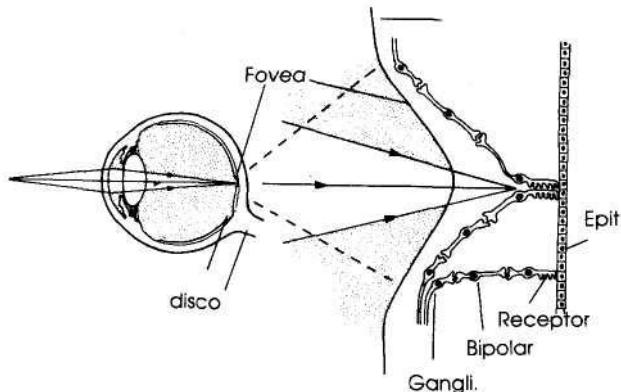
El esfínter constrictor de la pupila está bajo el control de *neuronas parasimpáticas* ubicadas en el *ganglio ciliar*. El músculo dilatador de la pupila está bajo el control de *neuronas simpáticas* ubicadas en el *ganglio cervical superior*. Los reflejos autonómicos pupilares implican una proyección de la retina a los *tubérculos cuadrigéminos superiores*, y desde aquí:

- Al *núcleo de Edinger-Westphal*, sitio de localización de las neuronas preganglionares al ganglio ciliar.
- A la *columna intermediolateral* de la médula espinal, donde se encuentran las neuronas preganglionares del ganglio cervical superior.

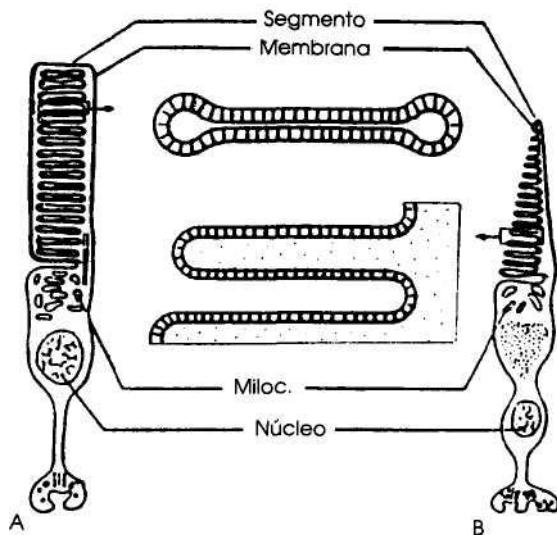
El poder de refracción del ojo se modifica por alteración de la curvatura del cristalino (*acomodación*), que se produce al fijar la vista en objetos cercanos. Como en el caso de la contracción pupilar, la acomodación está bajo el *control parasimpático* de las neuronas del ganglio ciliar.

La superficie sensorial del ojo, la retina, se origina a partir del diencéfalo, y es, por lo tanto, una parte del SNC. Consiste en varias capas celulares, en las cuales se encuentran elementos neuronales, el epitelio pigmentario, células de la glía y vasos sanguíneos. La imagen se forma con nitidez máxima en la fovea (Fig. 5.1).

Cada retina contiene  $1/2$  bastones y  $10^7$  conos. La pérdida de los conos implica ceguera legal, mientras que la de los bastones sólo conlleva ceguera nocturna, una situación tolerable en la vida cotidiana. Las características diferenciales de los dos



**Figura 5.1** Trayecto de la luz hasta la retina; en la fovea los elementos neuronales se desplazan lateralmente, permitiendo el efecto directo de la radiación lumínica sobre los fotorreceptores.



**Figura 5.2** Diagrama de la estructura de un bastón (A) y de un cono (B) en la retina humana. Se muestra en forma ampliada la estructura de los discos y de los replegamientos de la membrana celular en los segmentos externos de bastones y conos, respectivamente.

sistemas de recepción (*visión fotópica y escotópica*) son consecuencia tanto de las propiedades de conos y bastones como de las conexiones que establecen los fotorreceptores con otras neuronas retinianas. Algunas de estas diferencias se resumen en la Tabla 5.1.

En la Fig. 5.2 se esquematizan las diferencias anatómicas entre conos y bastones. Nótese que la cantidad de fotopigmento, y por lo tanto, la *sensibilidad* del receptor, depende del número de discos, siendo mayor en los bastones. A su vez, el largo segmento externo de los bastones hace que sean *menos selectivos*, desde un punto de vista direccional, que los conos.

El proceso fotoquímico de la visión ha sido estudiado preferentemente en los bastones. En éstos, el fotopigmento *rodopsina* se distribuye en una capa monomolecular sobre los discos del segmento externo. La rodopsina tiene un peso molecular de 38.000 Da y comprende una proteína, la *opsina*, y un cromóforo fotolábil, el *retinal*, aldehído de la vitamina A. En la oscuridad, la vida media de la rodopsina es de centenares de años, pero en la luz se degrada rápidamente mediante el paso de 11-cis-retinal a 11-trans-retinal. *Este es el único paso fotosensible de todo el proceso.*

El trans-retinal se separa de la opsina y debe ser reisomerizado en el epitelio pigmentario a vitamina A, la que vuelve a ser precursor del 11-cis-retinal. La unión de este compuesto con la opsina regenera el pigmento rodopsina. Este proceso se da en la oscuridad, y se requiere aproximadamente una hora para completarse luego de una breve exposición a una luz brillante.

**TABLA 5.1** Propiedades de los sistemas de conos y bastones

| Bastones   | Conos  |
|--|--|
| Mayor cantidad de fotopigmento                                       | Menor cantidad de fotopigmento                               |
| Respuesta lenta  | Respuesta rápida   |
| Alta amplificación (umbral) unos pocos fotones)                      | Baja amplificación (umbral alto)                             |
| Menor selectividad de dirección (debido a un segmento externo largo) | Direccionalmente selectivos (segmento externo corto)         |
| Gran convergencia sobre células ganglionares.                        | Muy poca convergencia  |
| Alta sensibilidad  | Baja sensibilidad  |
| Baja agudeza visual  | Alta agudeza visual  |
| Acromáticos: contienen un solo pigmento (rodopsina)                  | Cromáticos: contienen uno de tres fotopigmentos (conopsinas) |

El proceso de *adaptación a la oscuridad* implica dos componentes:

- a) Una *adaptación neural* rápida de los conos, responsable sólo de una parte mínima del proceso adaptativo.
- b) Una *adaptación fotoquímica*, dada por la resíntesis de la rodopsina en los bastones, indispensable para la visión nocturna.

Ante la exposición a la luz también se producen procesos de adaptación, que tienden a ajustar la sensibilidad de los fotorreceptores retinianos. El proceso de *adaptación a la luz* implica:

- a) Una *adaptación fotoquímica* dada por la degradación del pigmento.
- b) Una *adaptación neural* mucho más rápida, a nivel de fotorreceptores y neuronas retinianas.

Existen *tres poblaciones de conos* que contienen uno de los siguientes fotopigmentos (llamados *conopsinas*):

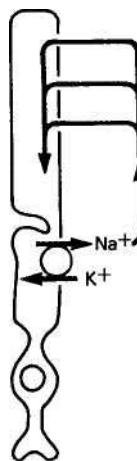
- a) *Fotopigmento conopsina rojo* (máxima absorción: 558 nm).
- b) *Fotopigmento conopsina verde* (máxima absorción: 531 nm).
- c) *Fotopigmento conopsina azul* (máxima absorción: 420 nm).

Los conos correspondientes al rojo y al verde son mucho más numerosos que los del azul. En la fovea sólo se encuentran conos correspondientes al rojo y al verde. En los conos es también el retinal el cromóforo fotosensible, y el proceso

de fototransducción en las conopsinas parece ser el mismo que para la rodopsina, aunque con una resíntesis más rápida.

### 5.3 PROCESADO DE SEÑALES EN LA RETINA

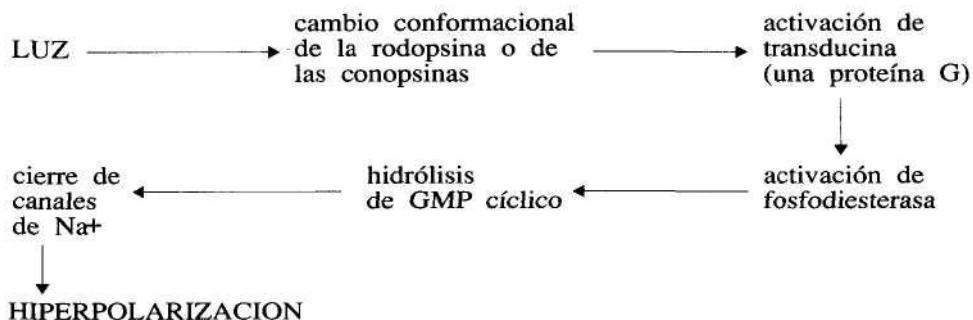
Los fotorreceptores retinianos están *parcialmente despolarizados en la oscuridad*. Su potencial de membrana es de unos -30 mV, debido a la existencia de una corriente de  $\text{Na}^+$  hacia el interior celular, a través de canales iónicos regulables por segundo mensajero (en este caso, el GMP cíclico). La presencia de GMP cíclico mantiene abierto el canal y, en consecuencia, parcialmente despolarizado el fotorreceptor (Fig. 5.3).



**Figura 5.3** Fotorreceptor en oscuridad. Existe una "corriente oscura" que fluye longitudinalmente a través de los conos y bastones debido a la entrada continua pasiva de  $\text{Na}^+$  a la célula por acción del GMP cíclico sobre el canal de  $\text{Na}^+$ . La bomba Na/K ATPasa del segmento interno extruye el  $\text{Na}^+$  hacia el líquido extracelular por un proceso activo. La luz cierra los canales de  $\text{Na}^+$  (se hidroliza GMP cíclico) y la "corriente oscura" desaparece.

Como resultado de la exposición a la luz se produce el cierre de los canales de  $\text{Na}^+$  del fotorreceptor, adquiriendo la membrana el potencial normal de las neuronas, es decir, -70 mV. O sea, *la luz hiperpolariza al receptor*. Bioquímicamente el fenómeno se produce por la siguiente secuencia de eventos:

A través de la secuencia resumida en el esquema, un fotón cierra 1.000 canales de  $\text{Na}^+$ . En primera instancia, podría sorprender que la estimulación del fotorreceptor produzca hiperpolarización. Sin embargo, nótese que la producción de una respuesta hiperpolarizante, de tipo electrotónico, *asegura que haya corres-*



*pondencia total* entre la cantidad de fotones y la respuesta eléctrica inducida, ya que la *respuesta será siempre graduada*. No sucedería lo mismo si el mecanismo fuera una despolarización, ya que hemos visto en los Capítulos 2 y 3 que cuando la despolarización alcanza el umbral de descarga del potencial de acción, la respuesta es "todo o nada", y ya no guarda relación con la intensidad del estímulo. Cinco tipos de neuronas procesan la información visual en la retina:

- a) Los *fotorreceptores*.
- b) Las *células bipolares*.
- c) Las *células ganglionares*.
- d) Las *células horizontales*.
- e) Las *células amacrinias*.

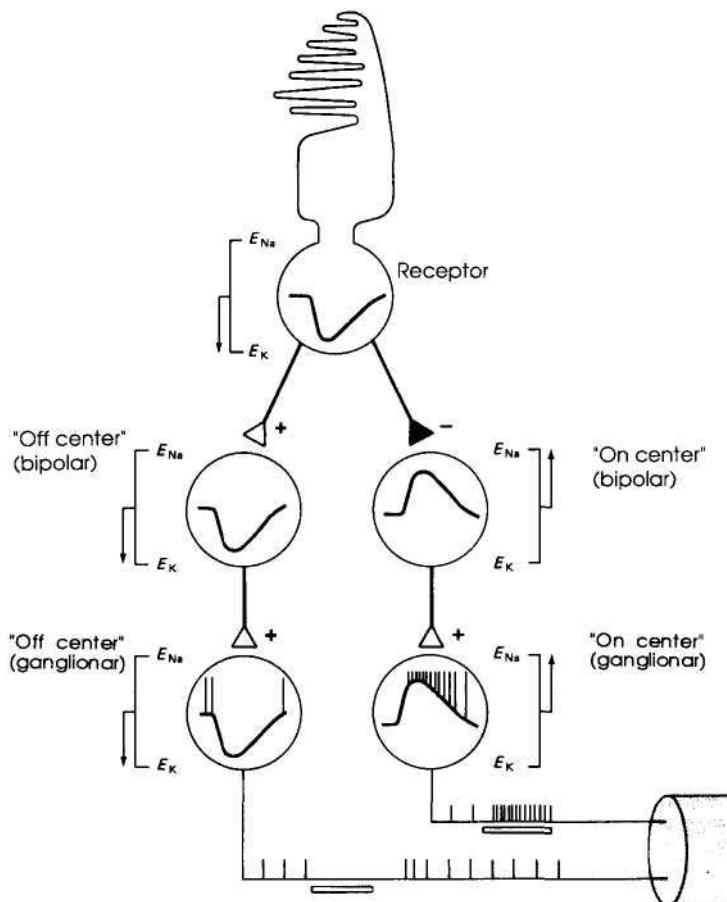
Los tres primeros componentes neuronales, *fotorreceptores*, *células bipolares* y *células ganglionares*, están en serie, siendo las *células bipolares* interneuronas de vinculación entre los otros grupos (recuérdese que la retina es, estrictamente, una parte del SNC).

Las *células ganglionares* son el elemento efector de la retina, y sus axones dan origen al nervio óptico; existen unas  $10^6$  células ganglionares en cada retina. Las *células horizontales* (capa plexiforme externa) son interneuronas que vinculan lateralmente a los fotorreceptores y a las células bipolares. Las *células amacrinias* (capa plexiforme interna) cumplen una función semejante de interneuronas en relación a las células bipolares y a las ganglionares.

*En la oscuridad*, los fotorreceptores liberan en forma permanente un neurotransmisor, el *glutamato*, en su sinapsis con las células bipolares. Este proceso es  $\text{Ca}^{2+}$ -dependiente y tiene lugar por la apertura de canales de calcio regulados por voltaje en el fotorreceptor, *debida a la despolarización parcial existente en oscuridad*. El transmisor *deja de liberarse durante la luz*, porque al hiperpolarizarse la célula se cierran los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje-dependientes del fotorreceptor.

El glutamato liberado durante la oscuridad produce postsinápticamente en las células bipolares una de las siguientes dos respuestas:

- a) PEPS.
- b) PIPS.



**Figura 5.4** Cada cono retiniano hace sinapsis con dos células bipolares. La "on center" se activa por la luz; la "off center" se inhibe por la luz. El mismo transmisor, glutamato, liberado por el fotorreceptor en la oscuridad, ejerce efectos opuestos sobre el potencial de membrana de las dos bipolares, debido a la presencia de distintos receptores. Como en la luz se inhibe la liberación de glutamato por el fotorreceptor, la bipolar "on center" tiene un receptor que responde al glutamato con hiperpolarización, mientras que en la "off center" el receptor responde al glutamato con despolarización. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

Esta variedad de respuesta es consecuencia exclusiva del tipo de receptor presente en la neurona bipolar (Fig. 5.4). Hemos visto en el Capítulo 3 que los *receptores glutamérgicos* de tipo 1-AP4 median el *efecto hiperpolarizante* del aminoácido, mientras que los receptores *glutamérgicos* para AMPA y kainato median el efecto *despolarizante* del aminoácido.

Aproximadamente el 50% de las bipolares responde al glutamato con PIPS. Por lo tanto, estas células bipolares están inhibidas durante la oscuridad y se acti-

van durante la luz (debido a que se deja de liberar glutamato). A estas células bipolares se las llama *bipolares "on-center"*.

El otro 50% de células bipolares responde al glutamato con PEPS, estando activas durante la oscuridad e inhibidas en luz. A estas células bipolares se las llama *bipolares "off-center"*. Cada tipo de célula bipolar conecta con un tipo de célula ganglionar; las células ganglionares reciben también la denominación de *ganglionares "on-center"* u *"off-center"* (Fig. 5.4).

Estos datos indican que existen dos vías posibles para el flujo de información desde los fotorreceptores a las células ganglionares:

- a) *"On-center"*.
- b) *"Off-center"*. Las células bipolares "on-center" y "off-center" son identificables morfológicamente.

Además de las sinapsis químicas señaladas, otras sinapsis de tipo eléctrico, principalmente en la capa interneuronal horizontal y amacrina, también participan en el procesado de señales en la retina. Sólo las células ganglionares (y algunas amacrinas) dan origen a potenciales de acción, por lo que la transmisión en el resto de la vía intrarretiniana es de tipo electrotónico.

En la capa de células ganglionares se encuentran *tres subpoblaciones identificables morfológicamente*:

- *Células X*, de campos dendríticos pequeños y somas de tamaño mediano (*parvosistema*). Representan el 80% de la población total de células ganglionares, se hallan concentradas en la fovea y *proyectan exclusivamente al cuerpo geniculado lateral*. Presentan una respuesta de tipo estático (es decir, descargan durante toda la presentación del estímulo), con muy poca acomodación y baja sensibilidad a los contrastes de luminosidades. Son responsables del *análisis fino visual* y presentan *selectividad cromática*.
- *Células Y*, de somas grandes y campos dendríticos desarrollados (*magnosistema*). Proyectan tanto al *geniculado lateral* como al *área tectal* (tubérculos cuadrigéminos superiores). Representan un 10% del total de células ganglionares. Tienen una respuesta de tipo *dinámico* (es decir, descargan cuando el estímulo se presenta o varía en intensidad) y participan en el análisis de *forma y movimiento*, con alta sensibilidad para el contraste de luminosidad. No distinguen diferentes longitudes de ondas y son por lo tanto de *respuesta acromática*.
- *Células W*, que proyectan al *área tectal* y al *hipotálamo* (*núcleo supraquiasmático*). Representan un 10% del total y son de *respuesta acromática* y con alto grado de sensibilidad al nivel de luminosidad. Participan en los reflejos pupilares y oculomotores, y en algunos neuroendocrinos (vía óptica secundaria).

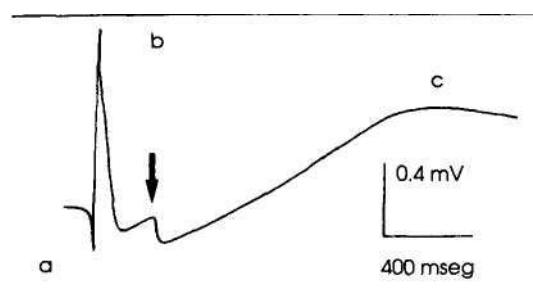
Dos aspectos adicionales de importancia en el procesado de información en la retina son mediados por las *interneuronas horizontales* y *amacrinas*:

- a) *Antagonismo centro-periferia.*
- b) *Interacción antagónica entre células ganglionares.*

Veamos en qué consisten cada uno de ellos. Las *células horizontales* son *interneuronas gabaérgicas* que actúan por el proceso de inhibición lateral que hemos analizado en el Capítulo 3. En la retina, la inhibición lateral implica la simultánea inhibición de las neuronas vecinas cuando se estimula un fotorreceptor (*antagonismo centro-periferia*), y es un proceso fundamental para aumentar el contraste. La presencia de interneuronas horizontales da asimismo más plasticidad a la vía desde los fotorreceptores a las células ganglionares, ya que puede seguir:

- a) Un *camino directo* (fotorreceptor → bipolar → ganglionar).
- b) Un *camino indirecto* y redundante, a través de las horizontales y bipolares vecinas.

Las *células amacrinas* son *interneuronas* que participan en la mediación de la *interacción antagónica entre células ganglionares*. Para entender este proceso debe tenerse en cuenta que en la capa de los fotorreceptores hay *una sola célula* correspondiente a un punto del mundo exterior que se proyecta en la retina. A nivel de la capa de células bipolares, ya encontramos *dos células* que tienen que ver con el mismo punto de espacio exterior: una bipolar on-center y otra bipolar off-center. Desde cada una de estas bipolares, la información llega a una célula ganglionar, que mantendrá las características de la bipolar correspondiente. Por lo tanto, para un punto determinado del espacio habrá *una ganglionar on-center* y otra *off-center*, las cuales, por *acción de las interneuronas amacrinas*, se *inhiben mutuamente*. Estas conexiones son fundamentales para producir los campos receptivos concéntricos de antagonismo centro-periferia presentes en las células ganglionares. Una célula ganglionar "on center" se estimulará cuando la luz estimula el centro de su campo receptivo concéntrico, y se inhibirá cuando la luz estimula la periferia de su campo receptivo concéntrico. Una célula ganglionar "off center" presentará el fenómeno opuesto. Tanto en uno como en otro tipo de células gan-



**Figura 5.5** Electrorretinograma normal. La flecha señala el fin del estímulo lumínico.

glionares, la luz difusa (que tome tanto al centro como a la periferia del campo receptivo concéntrico) tendrá efectos muy débiles. Nótese la semejanza de este proceso con el que señaláramos para otros campos receptivos sensoriales en el capítulo 4.

En resumen, en las células ganglionares se distinguen ya los tres elementos básicos del procesado de la información visual:

- a) *Movimiento y contraste.*
- b) *Forma y detalles del objeto .*
- c) *Color.*

El *magnosistema* (Y) está principalmente vinculado a (a), mientras que el *parvosistema* (X) está vinculado a (b) y (c). Ambos sistemas se diferencian no sólo por su cromoselectividad sino también por su sensibilidad a los contrastes lumínicos, su velocidad de respuesta y su grado de definición (agudeza).

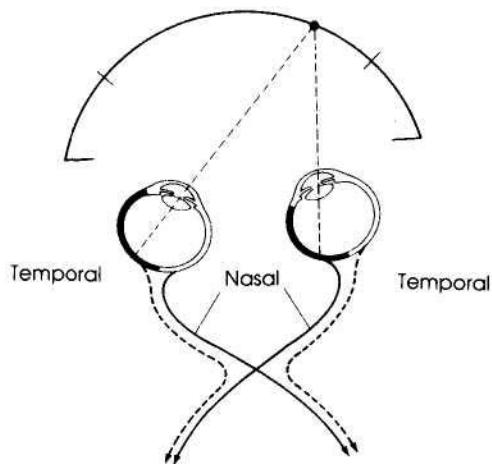
A través de electrodos de registro ocular puede registrarse la actividad eléctrica retiniana. Esta consiste en diversas ondas desencadenadas por aumento o decremento de la intensidad de la luz que llega a la retina (Fig. 5.5). El *electrorretinograma* es una fluctuación de voltaje que comprende: *onda a* (potenciales receptores), *onda b* (células gliales), *onda c* (células pigmentarias) y *onda d* (célula bipolar). Tiene valor diagnóstico en algunas enfermedades retinianas.

## 5.4 CAMPO VISUAL Y MOVIMIENTOS OCULARES

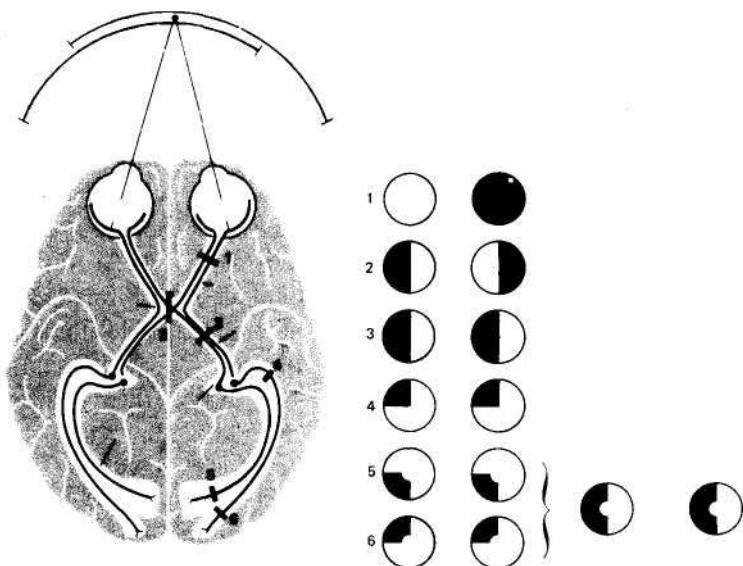
Se define como *campo visual* a la porción del mundo exterior apreciada con ambos en posición fija, es decir, sin movimiento de la cabeza ni de los globos oculares. La parte central del campo visual es *binocular*, mientras que la periferia es *monocular* (Fig. 5.6). Debido al entrecruzamiento parcial de fibras en el quiasma óptico, cada mitad del cerebro recibe la información del hemicampo visual contralateral. El estudio del campo visual permite diagnosticar con precisión lesiones de la vía óptica. Estas lesiones se resumen en la Fig. 5.7.

La localización, búsqueda y seguimiento de objetos en el campo visual se hace por un repertorio de movimientos oculares bien definidos. Existen cinco tipos de movimientos oculares, cuya finalidad es lograr la proyección del objetivo o blanco visual sobre la fovea (*foveación*):

- a) *Movimientos sacádicos*, de dirección rápida de la mirada hacia un blanco de interés. Son de tipo balístico y de alta velocidad, y tienden a la ubicación del blanco en el campo visual.
- b) *Movimientos de persecución lenta*, de fijación del blanco en la fovea una vez localizado. Para estos movimientos la corteza visual computa tanto dirección como velocidad.



**Figura 5.6** Proyección de objetos en la zona mono y binocular del campo visual. Como las fibras de la porción hemicanal nasal de cada ojo cruzan al lado opuesto a través del quiasma, cada tracto óptico lleva axones de la hemirretina temporal ipsilateral y de la hemirretina nasal contralateral, conteniendo por lo tanto una representación completa del hemicampo visual contralateral.



**Figura 5.7** Los defectos del campo visual (a la derecha) indican el sitio de lesión de la vía óptica. (1) la lesión del nervio óptico causa pérdida de la visión del ojo correspondiente; (2) la lesión del quiasma óptico produce hemianopsia bitemporal; (3) la lesión del tracto óptico causa hemianopsia contralateral; (4) la lesión parcial de la radiación óptica causa hemicuadrandropsias contralaterales; (5,6) las lesiones de la corteza visual respetan en general la fovea, debido a la extensa representación cortical de ésta.

- c) *Movimientos optocinéticos*, de atracción de la mirada hacia blancos en movimiento en el campo visual.
- d) *Reflejos vestíbulo-oculomotores*, por señales a partir del laberinto, cuyo objeto es mantener estable la visión a pesar del movimiento de la cabeza.
- e) *Movimientos de convergencia*, para mantener la visión binocular al alejarse o acercarse de los objetos.

Los movimientos (a), (b), (c) y (d) son conjugados, es decir, ambos globos oculares se mantienen con ejes paralelos; en (d), durante la convergencia desaparece la conjugación.

Los movimientos oculares están bajo el control de neuronas oculomotoras presentes en los núcleos del *///, IV y VI pares craneanos*, los que a su vez son regulados por tres núcleos premotores:

- 1) Los tubérculos cuadrigéminos superiores (o colículos superiores).
- 2) Formación reticular pontina.
- 3) Núcleos vestibulares.

Los *núcleos vestibulares* pueden afectar a todos los movimientos citados con excepción de los sacádicos, cuyo control principal proviene del *centro de fijación de la mirada* de la formación reticular pontina.

Los *tubérculos cuadrigéminos superiores* traducen la información visual en comandos oculomotores. Para ello reciben proyección de la corteza visual primaria y de las células Y ganglionares (que participan en el procesado de la información sobre movimientos y formas). Los tubérculos cuadrigéminos superiores integran información óptica, sensorial y auditiva, y tienen una representación retinotópica, es decir, una representación ordenada del campo visual.

Las regiones premotoras citadas (tubérculos cuadrigéminos superiores, formación reticular pontina, núcleos vestibulares) están bajo el control de dos áreas corticales:

- a) *Campo visual frontal* (área 8), que contribuye a la iniciación de los movimientos oculares de fijación.
- b) *Campo visual occipital* (VI, V2, etc.), importante para los movimientos de seguimiento lento del blanco.

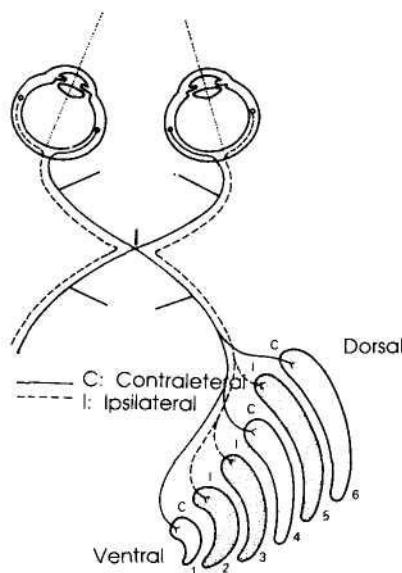
## 5.5 PROCESADO CENTRAL DE LA INFORMACIÓN VISUAL

Hemos visto que en la retina ya son distinguibles distintos elementos del proceso de información visual, anatómica y fisiológicamente diferenciables en el *magno y parvosistema*. De los tres tipos morfológicamente identificables de células ganglionares retinianas, sólo las X e Y *proyectan al tálamo* (cuerpo geniculado

lateral). Por lo tanto, la información visual que llega desde la retina al tálamo lo hace por *dos canales*, "on-center" y "off-center", y cada uno de ellos dividido en parvosistema (para el análisis del color y de la estructura fina del campo visual) y magnosistema (para el análisis de movimientos y contrastes). Este es otro ejemplo del principio de *procesado en paralelo* de la información neural: un punto único de la retina extrae diversos tipos de información del mundo visual, y esta información es llevada a estructuras centrales por canales distintos.

El otro principio básico de la organización sensorial, el *procesado jerárquico*, se manifiesta también claramente en la vía óptica. Existen 7-8 estaciones de relevo en esta vía, en las cuales se va produciendo una abstracción creciente de la información originada en los fotorreceptores. Analizaremos a continuación los aspectos esenciales de este procesado de la información visual.

El *cuerpo geniculado lateral* es un núcleo talámico de proyección específica. Se compone de seis capas neuronales, las que se numeran del 1 al 6 en sentido ventro-dorsal (Fig. 5.8). Si bien estas capas mantienen una organización retinotó-



**Figura 5.8** Las fibras correspondientes a la retina ipsi y contralateral proyectan sobre capas distintas del cuerpo geniculado lateral. Hay así seis mapas del hemicampo visual opuesto ordenados apiladamente y segregados por el sitio de origen ocular, (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

pica del hemicampo visual contralateral, la representación de la porción central de la retina (fovea) es mucho mayor que la de la periferia, hecho también verificable en la corteza visual. Las capas 1 y 2 del geniculado lateral son llamadas *magnocelulares*, y las 3, 4, 5 y 6 *parvocelulares*, debido al tamaño de sus neuronas.

En la porción de visión binocular del campo visual, ambas retinas reciben información simultánea sobre un punto del campo visual. En el cuerpo geniculado

lateral, las capas 2, 3 y 5 reciben proyección de las células ganglionares de la *hemirretina ipsilateral* (porción temporal), mientras que las capas 1, 4 y 6 reciben proyección de la *hemirretina contralateral* (porción nasal). Existen así 6 mapas del hemicampo visual opuesto en cada cuerpo geniculado lateral, ordenados apiladamente, y segregados por el sitio de origen ocular, ipsi o contralateral.

Entre las láminas del cuerpo geniculado lateral se hallan otros componentes neuronales (*interlaminares*), que proyectan a la corteza visual primaria, participando en el análisis del color. Existe también una proyección de la porción ventral del cuerpo geniculado lateral al núcleo supraquiasmático hipotalámico.

Debido a la poca convergencia de las proyecciones retinianas sobre las neuronas del cuerpo geniculado lateral, los campos receptivos en este núcleo talámico no difieren en propiedades, forma y tamaño de los de las células ganglionares de las cuales reciben proyección. Las diferencias fundamentales funcionales entre la organización neuronal de la retina y del cuerpo geniculado lateral son:

- a) En el geniculado los campos receptivos "on-center" y "off-center" muestran *mayor antagonismo centro-periferia*, siendo más débil el efecto de la luz difusa sobre ellos.
- b) En el cuerpo geniculado lateral se *separan anatómicamente los parvo y magnosistemas*: las células ganglionares Y proyectan a las capas magnocelulares 1 y 2, mientras que las células ganglionares X proyectan a las 6 capas, con predominio de las capas parvocelulares 3 a 6.
- c) Existe una importante *proyección desde la corteza visual primaria al geniculado lateral*, que supera en número a las proyecciones tálamo-corticales. Este hecho anatómico, común para todas las proyecciones del tálamo a la corteza cerebral, indica el alto grado de *control de entrada de la información neural* que ejerce la corteza.

En la *corteza cerebral* existen varias representaciones del campo visual, determinables mediante el estudio electroencefalográfico de los potenciales evocados por estimulación retiniana. Las representaciones identificadas son:

- 1 en el área 17 de Brodmann (*área visual primaria o VI*).
- 4 en el área 18 (*V2, V3, V3a, V4*).
- 1 en el área 19 (*medial temporal, V5*).
- 1 en las áreas 20 y 21 (*corteza inferotemporal*).
- 1 en la corteza parietal posterior (*área 7*).

De las áreas corticales citadas, las mejor estudiadas son *VI y V2*. Para el análisis de estas áreas se utilizó inicialmente el registro electrofisiológico de la respuesta de neuronas individuales. Posteriormente se incorporaron métodos neuroanatómicos como el de la tinción para citocromo-oxidasa, que agregaron una nueva dimensión a este análisis. A continuación resumiremos la información con que se cuenta actualmente acerca del procesado de información neural en la corteza visual. Debe destacarse que ésta es la porción más conocida de la corteza cerebral,

infiriéndose el funcionamiento de otras áreas corticales a partir de los datos obtenidos en la corteza visual.

El área mejor estudiada de la *corteza visual* es la *corteza visual primaria* o *V1*. Como en el cuerpo geniculado lateral, puede determinarse en V1 una completa representación del hemicampo visual contralateral, manteniéndose siempre; el principio de *retinotopia*, es decir, la representación ordenada del campo visual.

Las proyecciones desde el cuerpo geniculado lateral llegan a la capa IV de V1, la que está muy desarrollada y subdividida en tres regiones: *IVa*, *IVb* y *IVc*. Debido al aspecto histológico dado por el desarrollo de la capa IV a esta zona cortical se la llama "corteza estriada". Las conexiones entre las diversas capas corticales y con otras áreas cerebrales son semejantes a las enunciadas para la corteza somatosensorial, y representan un esquema básico que se repite en todo el neocórtex (Fig.4.11):

- VI recibe proyección desde dos fuentes: (a) del geniculado lateral (llegan a la capa IV); (b) desde otras zonas corticales (llegan a las capas I y II).
- VI envía las siguientes proyecciones: (a) desde las capas II y III, a otras zonas corticales, principalmente V2; (b) desde la capa V, a los tubérculos cuadrigéminos superiores; (c) desde la capa VI, al cuerpo geniculado lateral (esta capa recibe y envía también proyecciones al claustrum).
- Existen proyecciones difusas monoaminérgicas (noradrenérgicas, dopamínergicas, serotoninérgicas, colinérgicas) de sistemas subcorticales, que no pasan por el tálamo.

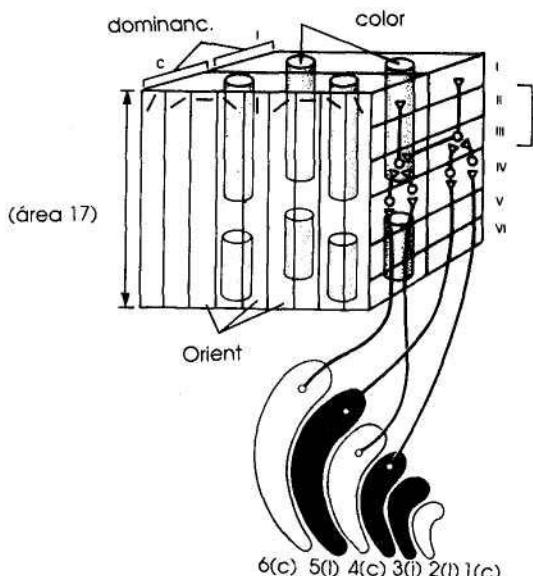
La corteza visual primaria, y posiblemente toda la corteza cerebral, está organizada funcionalmente *en forma columnar* (Fig. 5.9). Cada columna cerebral es de unos 30-100  $\mu\text{m}$  de diámetro y 2 mm de profundidad, extendiéndose desde la piamadre a la sustancia blanca. Las neuronas parvo- y magnocelulares del geniculado lateral proyectan por separado a la capa IVc de V1. Las señales provenientes del *magnosistema* se dirigen a la zona superior de este estrato cortical, llamada IVca mientras que las originadas en el *parvosistema* proyectan a la zona inferior (IVc $\beta$ ).

Los campos periféricos de las neuronas de IVca y IVc $\beta$  son *concéntricos*, con antagonismo centro-periferia, como en el caso de las células ganglionares retinianas o del cuerpo geniculado lateral. Esta característica se pierde al registrar las respuestas eléctricas por arriba o abajo de la capa IVc, lo que indica que la información ha sido procesada para alcanzar un nivel de abstracción mayor.

Las células de *campos no concéntricos* encontradas en todas las capas de V1, con excepción de IVc, pueden dividirse en varios grupos, según posean o no una orientación espacial de la respuesta, o su respuesta sea o no cromática:

- a) *Células simples*, de campos receptivos en líneas paralelas, que muestran zonas excitatorias o inhibitorias de una orientación determinada en el campo visual (Fig. 5.10). El eje de orientación es el mismo para todas las neuronas simples de una columna. Se las encuentra entre los pequeños

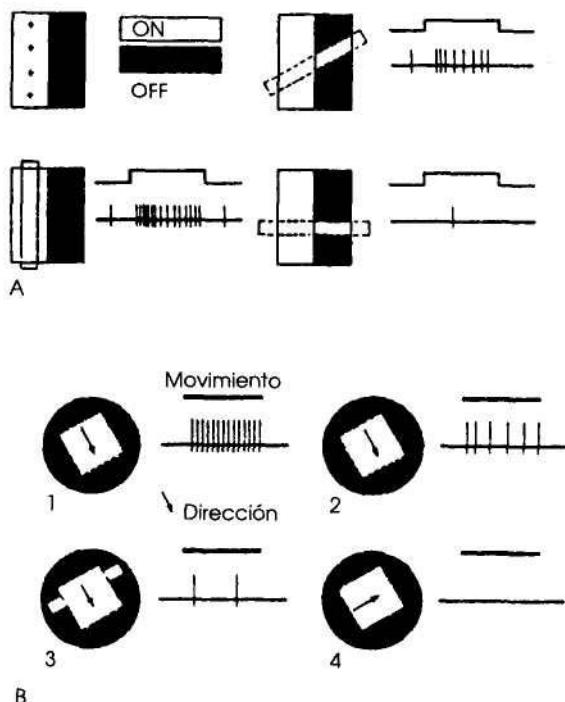
"tarugos" (también llamados "blobs", o microcolumnas, o "gotas"), que dan reacción positiva para citocromo-oxidasa (Fig. 5.9). A dicha zona se la llama "*inter-blobs*". Las células simples participan en la *identificación del eje de orientación* de un objeto en un punto del campo visual.



**Figura 5.9** Esquema de una hipercolumna del área 17. La información que recibe proviene de un punto en el campo visual. Contiene: (a) un juego completo de columnas de orientación (orient); (b) un par de columnas de dominancia, correspondiente a la información del ojo ipsi (I) y contralateral (C); (c) "blobs" o minicolumnas cromáticas (color). Las proyecciones del geniculado llegan a la IV capa cortical. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

- b) *Células complejas*, con campos receptivos de orientación determinada, pero que no muestran zonas antagónicas. Muchas de estas células son estimuladas por el movimiento en una dirección determinada; otras, por la posición precisa del objeto. Como en el caso de las células simples, el eje de orientación es el mismo para todas las células complejas de una columna dada. Las células complejas se ubican principalmente en la capa IVb. Participan en el *análisis del movimiento* y otras características complejas de un objeto en un punto del campo visual.
- c) *Células sin orientación, pero con respuesta cromática*, ubicadas en los "blobs". Participan en el *análisis del color* de un objeto en un punto del campo visual.

*Las columnas que componen VI se ordenan de acuerdo a diversos criterios.* Existe un ordenamiento de columnas de acuerdo con el *eje de orientación*. Cada 30-100  $\mu\text{m}$ . se ubica otra columna con características de orientación que difieren unos 10 grados entre sí, formando en conjunto las *columnas de orientación* (Fig. 5.9).



**Figura 5.10** Tipos de actividad eléctrica detectadas en neuronas de la corteza visual. A: En V1 se detectan neuronas de campo receptivo simple con zonas "on" y "off" en paralelo. La máxima respuesta se alcanza cuando una barra luminosa en el campo visual tiene la orientación adecuada. B: En V1 y otras áreas visuales corticales se encuentran neuronas de campo receptivo complejo. La figura muestra una de estas neuronas en la que la máxima activación se detecta con un estímulo luminoso de tamaño determinado que se mueve a una cierta velocidad en la dirección de la flecha (1). Si la velocidad disminuye pero se mantiene el tamaño y dirección del estímulo, la actividad eléctrica detectada es menor (2). Si el tamaño de la barra luminosa no es adecuado, aunque se mantenga la velocidad y dirección, la actividad eléctrica detectada es menor (3). Un estímulo de tamaño y velocidad adecuados, pero con otra dirección, no produce respuesta (4). (Modificado de Grusser, 1983).

También existe en la corteza visual primaria *segregación anatómica* para la información proveniente de uno y otro ojo, manteniéndose la separación que aparece en el cuerpo geniculado lateral. Las fibras de las capas 1, 4 y 6 del geniculado terminan en neuronas de la capa cortical IVc, las cuales se alternan ordenadamente con otras que reciben proyección de las capas 2, 3 y 5 del geniculado. A estas columnas se les llama *columnas de dominancia ocular* (Fig. 5.9).

Un último tipo de ordenamiento en V1 es la presencia de los "*blobs*" o "*tarugos*", ubicación de neuronas que participan en el análisis cromático, sin presentar eje de orientación; estas *minicolumnas cromáticas* no atraviesan la capa IV (Fig. 5.9).

Al conjunto de columnas de V1 que analizan todas las orientaciones posibles de un punto en el campo visual por medio de ambos ojos, y que son responsables del análisis cromático de dicho punto, se le denomina *hipercolumna*. Representa un área de aproximadamente 1 mm<sup>2</sup> y se repite a lo largo de toda la corteza visual primaria, como si fuera una estructura cristaloide.

En resumen, la corteza visual primaria (V1) está organizada según tres principios básicos:

- 1) *Retinotopia*.
- 2) *Orientación óptima* del estímulo.
- 3) *Dominancia ocular*.

La función de V1 es:

- Descomponer al mundo visual en *segmentos de líneas de varias orientaciones*, un paso inicial para el análisis de la forma y el movimiento.
- *Combinar la información de ambos ojos*, un paso inicial para la visión binocular.
- Realizar el primer paso del *análisis cromático*.

Debe notarse que existe una importante segregación anatómica entre estas funciones, continuación de la división en parvo y magnosistemas iniciada en la retina. Esta segregación está ejemplificada cuando se analizan las *conexiones intracolumnares* en V1:

- Desde la porción inferior de la capa IVc (*IVcβ*), cuyas neuronas son continuación del magnosistema, existen proyecciones a *IVb*.
- Desde la porción superior de la capa IVc (*IVcα*), cuyas neuronas son continuación del parvosistema, existen proyecciones a la zona "*inter-blobs*".
- Ambas capas, *IVcα* y *IVcβ*, proyectan hacia los "*blobs*".

Por estas conexiones, los "*blobs*" participan en el *análisis del color y del contraste*, las zonas "*inter-blobs*" en el *análisis de forma y detalle*, y las neuronas de la capa *IVb*, en el *movimiento y visión binocular* (estereopsis).

Respecto al procesado de información en áreas corticales superiores a VI, es mucho menos lo que se sabe. En *V2* la tinción para citocromo-oxidasa revela una organización en franjas. Estas son:

- a) *Bandas anchas*, que reciben proyección de neuronas de la capa *IVb* de V1, participando, por lo tanto, en el análisis del *movimiento y estereopsis*.
- b) *Bandas delgadas*, que reciben proyección de los "*blobs*" de V1, y por lo tanto participan en el *análisis de color y contraste*.
- c) *Bandas pálidas*, que reciben proyección de la zona "*inter-blobs*", participando en el *análisis de forma y detalle*.

Desde las bandas pálidas y delgadas de V2 existe una proyección hacia *V4*, área visual de importancia en el *análisis del color*. Desde las bandas anchas de V2 existen proyecciones hacia *V3* y *V5* (mediotemporal), áreas de importancia en el *análisis del movimiento*.

En zonas de procesado más avanzado de la información visual, como la *corteza inferotemporal*, existen columnas corticales donde la activación eléctrica es inducida por ciertos objetos que aparecen en el campo visual, sin localización específica, lo que sugiere que estas neuronas han "sintetizado" las propiedades que permiten el *reconocimiento de objetos*.

Las distintas vías de procesado de la información visual en la corteza cerebral pueden resumirse en el esquema que sigue:

*VI → V2 → V3 → V3a → V4 → corteza inferotemporal*

(esta vía es continuación del *parvosistema* y media la *percepción de forma y color*)

*VI → V2 → V3 → V5 → corteza parietal posterior*

(esta vía es continuación del *magnosistema* y media la *percepción del movimiento y de los aspectos atencionales del estímulo*).

El funcionamiento jerárquico y en paralelo de estos sistemas lleva a la percepción visual, que es la suma de múltiples aspectos diferenciales del objeto, que se computan simultáneamente. Podría, en cierto sentido, compararse esta computación simultánea con los granos de plata precipitados durante el revelado de una fotografía. No es en cada uno de ellos donde reside la imagen fotográfica, sino en la particular combinación entre todos ellos.

La evidencia clínica sobre este *procesado en paralelo* de la información visual está dada por la alteración específica de ciertas funciones visuales en lesiones de la corteza cerebral, con mantenimiento de otras. Así se han descrito acromatopsias (pérdida selectiva de la visión cromática), agnosias (falta de reconocimiento de los objetos), o pérdida selectiva de la visión de objetos en movimiento.

## 5.6 PERCEPCIÓN DEL COLOR

La observación fundamental en la que se basa nuestro conocimiento acerca de la visión cromática es que puede reproducirse una luz de cualquier composiciónpectral (color) e intensidad por la mezcla de tres luces de composiciónespectral fija (los llamados colores primarios):

- a) Rojo.
- b) Verde.
- c) Azul.

Esta propiedad, llamada *tricromasia*, es la base de la televisión en color, y es también la base de la percepción del color en la vía visual, ya que existen en la retina humana tres fotopigmentos con las características descritas.

Debe tenerse en cuenta que, de existir un solo pigmento retiniano, no podría distinguirse entre un cambio en la composición espectral de la luz (color) y un cambio en la intensidad de la iluminación. Un sistema con un solo fotopigmento sería "ciego para el color".

La percepción del color surge de la comparación de la actividad de dos, o más tipos de conos con distintos fotopigmentos. Una luz de banda ancha (luz blanca) dará la misma respuesta en los distintos tipos de conos, mientras que una luz coloreada, es decir, de banda estrecha limitada a una porción del espectro, dará mayor respuesta en aquel fotorreceptor que contenga el fotopigmento de mayor absorción para esa longitud de onda.

Existen dos formas de combinación de colores primarios para producir color. Se denomina combinación por *adición* a la que resulta de la proyección de luces coloreadas superpuestas; se llama combinación por *sustracción* a la que resulta de la mezcla de pigmentos, como lo hace el pintor en su paleta. Se denominan colores *complementarios* a los que dan blanco por combinación aditiva, o negro por combinación sustractiva. Así, el rojo, verde y azul, que al mezclarse aditivamente dan blanco (p. ej., la luz blanca de banda ancha), son colores complementarios.

La ventaja adaptativa del color deriva del hecho de que permite *identificar detalles* que no son perceptibles por la simple visión en blanco y negro, que sólo *compara brillos*. Desde el punto de vista psicofísico, puede hablarse de tres componentes (cualidades o submodalidades, ver Capítulo 4) de la visión cromática:

- a) La *tonalidad*, de la que existen, según los individuos, unas 200 gradaciones (o sea, diferencias apreciables por el sujeto).
- b) La *saturación*, que expresa cuánto se ha diluido el color con gris, y de la que existen unas 20 gradaciones apreciables.
- c) El *brillo*, que expresa el efecto total de los tres sistemas de fotorreceptores en relación al fondo, y del que existen unas 500 gradaciones.

En la *visión acromática* sólo se aprecian los brillos (es decir, unos 500 grados distintos de brillo). En cambio, la *visión cromática* permite la apreciación de  $200 \times 20 \times 500$  combinaciones posibles, es decir, unos 2 millones de contrastes. Piénsese en los detalles que se pierden al ver un cuadro de Gauguin en blanco y negro, y podrá concluirse que el color no sólo es "belleza", sino que implica una capacidad considerablemente mayor de percepción sensorial.

Un aspecto anatómico de la retina es de máxima importancia en el procesado de información sensorial. En la retina humana hay unos 110 millones de fotorreceptores; en cada nervio óptico hay aproximadamente 1 millón de fibras nerviosas

originados en otras tantas células ganglionares. Este hecho implica la *necesidad de "comprimir" la información* que proviene de los fotorreceptores.

La información cromática es analizada, no por la actividad de cada cono, sino por la *comparación entre conos* que se activan simultáneamente (o sea, un "código de población"). El color, por lo tanto, se origina de la comparación de los impulsos de los fotorreceptores cromáticos (conos) a nivel del sistema parvocelular de células ganglionares de tipo X.

Este hecho explica los datos psicofísicos sobre la combinación de ciertos colores que se cancelan entre sí (p. ej., la combinación de rojo y verde da amarillo; la de azul y amarillo da blanco). A estos pares se los llama *colores oponentes* pues se inhiben mutuamente. Hay dos pares de colores primarios en parejas oponentes:

- a) *Rojo - verde.*
- b) *Amarillo - azul.*

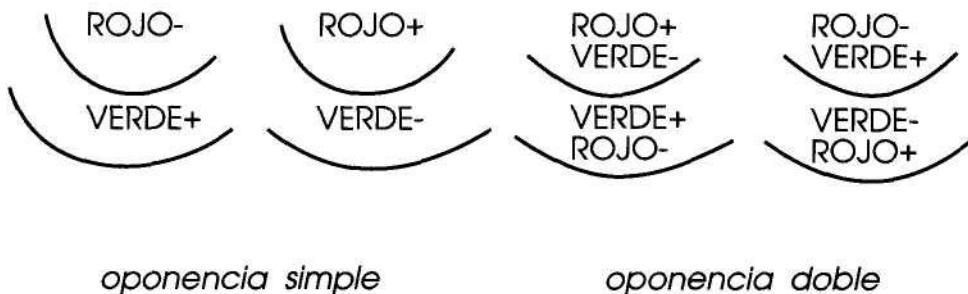
Y existe además el par oponente responsable de la percepción acromática del brillo, es decir, *blanco - negro*.

Ya hemos visto en este capítulo que en la retina, tálamo y corteza visual existe un *código de forma* que utiliza un mecanismo espacialmente oponente, sensible al contraste de brillo (blanco - negro) (células "on-" y "off-center"). Dos juegos de conos se conectan con una célula ganglionar individual, resultando en un campo receptivo concéntrico. Este sistema es *acromático* o de *banda amplia* (responde a todas las longitudes de onda).

Entre tales neuronas de campos receptivos concéntricos existen algunas en las que hay además especificidad de longitud de onda para dicho antagonismo centro-periferia. Comprenden dos subtipos:

- a) *De simple oponencia*, presentes en retina y cuerpo geniculado, y que, por ejemplo, descargan ante iluminación con rojo en el centro y se inhiben por verde en la periferia.
- b) *De doble oponencia*, presentes en los "blobs" (minicolumnas o tarugos cromáticos) de las columnas corticales, y que, por ejemplo, responden en el centro con descarga ante el rojo e inhibición ante el verde, y en la periferia con descarga ante el verde e inhibición ante el rojo (Fig. 5.11).

Las *células de oponencia simple* detectan diferencias de brillo en una longitud de onda determinada por comparación a través de los bordes. Para que haya percepción de color, la luz debe estimular tanto el centro como la periferia del campo receptivo. Nótese, sin embargo, que estas células dan una respuesta ambigua. Por ejemplo, la célula de oponencia simple mostrada a la izquierda de la Fig. 5.11 dará respuesta intensa tanto ante una iluminación de todo el campo con luz verde, como ante una estimulación del centro con luz blanca (pues es una célula "on-center"). La comparación simultánea de sistemas paralelos por la corteza visual (células de doble oponencia) supera dicha ambigüedad.



**Figura 5.11** Ejemplos de campos receptivos cromáticos en células ganglionares y del cuerpo geniculado (opponencia simple) y corteza cerebral (opponencia doble).

*La teoría de la oponencia para la visión cromática sostiene que la visión en colores tendría diversas etapas:*

- a) En la capa de fotorreceptores de la retina, la visión es tricromática.
- b) En los siguientes niveles, las señales de los sistemas individuales de conos confluyen sobre células ganglionares, que también reciben información de conos que poseen el pigmento oponente.

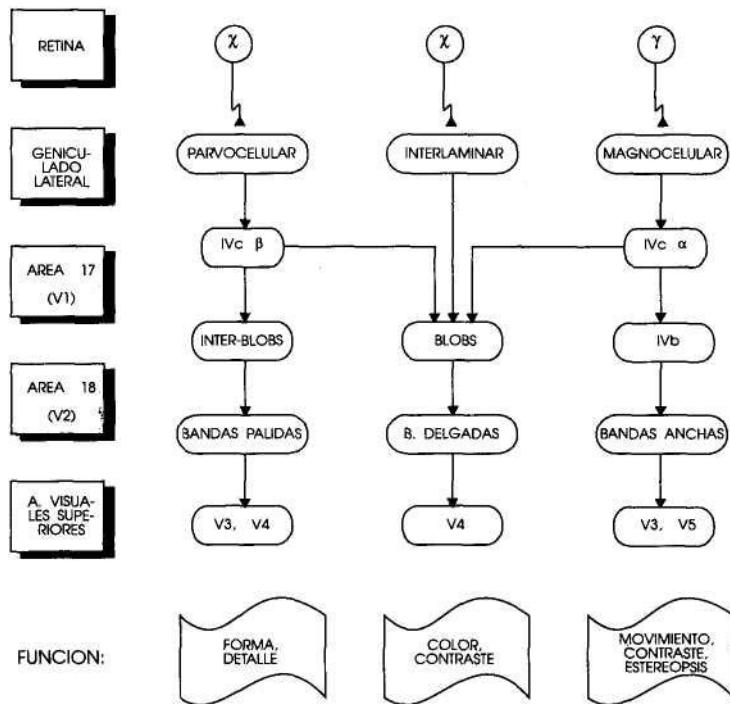
O sea, las señales originadas en los conos del verde y rojo deben interaccionar para formar la pareja oponente rojo - verde, y la señal de los tres tipos de conos deben interaccionar para formar los oponentes azul - amarillo (amarillo es el resultado de la oponencia rojo-verde).

Al transmitir las señales cromáticas a través de vías oponentes, el SNC hace un uso mucho más eficiente de su capacidad de transportar información. Como los espectros de los fotopigmentos (sobre todo el rojo y el verde) se superponen mucho, la utilización de canales independientes multiplicaría la necesidad de fibras de conducción. Esta necesidad es mucho menor cuando se transmite la *diferencia* entre las señales originadas en los dos sistemas de conos oponentes, lo que permite que la información de 10 millones de conos se comprima en 1 millón de fibras nerviosas.

La propiedad que tiene el sistema nervioso de procesar la información visual por canales diferentes hace que sea psicofísicamente posible demostrar independencia, del color y la forma. Si se ajustan a igual intensidad lumínica dos rayas, verde y roja, al ser proyectadas en un sistema de video (es decir, dichas bandas en blanco y negro, en las que se analiza sólo intensidades lumínicas, serían indistinguibles), las bandas serán detectables sólo si se mantienen inmóviles. Esto se debe a que la percepción del movimiento por el magnosistema y área V5 es acromática.

*En resumen*, los hechos importantes del procesado central de la información visual, resumidos en el esquema siguiente, son:

- a) La percepción del color está predominantemente mediada por el sistema "blobs" - bandas delgadas - V4.
- b) El sistema *parvocelular* - "ínter-blobs" - bandas pálidas conduce información altamente resolutiva sobre los límites constituidos por contrastes de luminosidad. Aunque las neuronas de los primeros estadios de este sistema son selectivas al color, las de los niveles superiores responden a los límites generados por contrastes, pero no llevan información sobre que colores definen el límite. Dado que gran parte de la información sobre la forma de los objetos puede representarse por sus límites o bordes, puede concluirse que el sistema *parvocelular* - "ínter-blobs" - bandas pálidas participa en la percepción de la forma. Su lentitud y alta resolución tienen importancia para la capacidad de ver objetos estacionarios con gran detalle.
- c) El sistema *magnocelular* - capa IVb - banda ancha - V5 lleva información sobre el movimiento y sobre el relieve estereoscópico. Las neuronas de este conjunto tienen un tiempo de respuesta muy rápido, pero sus respuestas son dinámicas, decayendo enseguida aunque se mantenga el estímulo, por lo que es un sistema particularmente sensible a estímulos en movimiento. No hay en él percepción del color.



## 5.7 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Expresar algebraicamente el principio general de la comparación de contrastes para la visión.
- Reconocer la ventaja adaptativa de la visión cromática en situaciones en las que el contraste es igual a 0.
- Identificar el porqué de la existencia de un rango útil de intensidad de once unidades log en comparación con el de cinco unidades log de la mayoría de los receptores sensoriales.
- Nombrar dos diferencias entre la visión fotópica y escotópica.
- Señalar una función del nistagmo fisiológico.
- Esquematizar las vías aferentes, centros y vías eferentes de los reflejos pupilar, consensual y de convergencia.
- Enunciar cinco propiedades diferenciales entre conos y bastones..
- Identificar una semejanza y una diferencia entre la rodopsina y las conopinas. - Identificar la reacción química sensible a la luz en el proceso de la fotorrecepción.
- Identificar dos componentes de la adaptación a la luz y dos de *M* adaptación a la oscuridad.
- Esquematizar en un fotorreceptor típico la "corriente oscura?" y su respuesta ante la luz. En el mismo esquema, señalar la función de la bomba Na/K ATPasa.
- Nombrar cinco etapas en la secuencia metabólica que lleva a la hiperpolarización del fotorreceptor por la luz.
- Reconocer una ventaja comparativa de la reacción hiperpolarizante del fotorreceptor ante la luz.
- Esquematizar las relaciones entre los cinco componentes neuronales de la retina y señalar los que muestran potenciales de acción, PEPS o PIPS.
- Identificar dos razones por las que ante la acción de luz sobre uní fotorreceptor se producen simultáneamente PEPS en la bipolar "on" y PIPS en la bipolar "off".
- Nombrar tres poblaciones de células ganglionares y atribuir una función a cada una de ellas.
- Nombrar una función de las interneuronas horizontales y una de las amacrinas.
- Identificar las bases neurofisiológicas de la existencia de campos concéntricos en las células ganglionares retinianas.
- Definir "campo visual".
- Hacer un esquema de la vía óptica representando las alteraciones, en, el campo visual producidas por: (a) sección del nervio óptico; (b) lesión del quiasma; (c) lesión del tracto óptico; (d) lesión de la corteza visual
- Nombrar dos tipos de movimientos oculares conjugados y uno no conjugado.

- Nombrar dos núcleos premotores y dos áreas corticales que participan en los movimientos oculares.
- Esquematizar la organización retinotópica del cuerpo geniculado. Ubicar: (a) magnosistema; (b) parvosistema; (c) interlaminar, y atribuirles una función a cada uno de ellos.
- Señalar dos características de la organización funcional del cuerpo geniculado que no poseen las células ganglionares retinianas.
- En el esquema de VI señalar la entrada de dos proyecciones desde áreas subcorticales y la salida de proyecciones a dos áreas subcorticales y una área cortical.
- Hacer un esquema de una hipercolumna de VI señalando la ubicación de células simples, complejas y de respuesta cromática.
- Esquematizar las relaciones entre el parvo y magnosistema en VI, V2 y áreas visuales superiores.
- Identificar la base de la tricromacia y nombrar los máximos de absorción de las tres conopsinas.
- En un esquema señalar por qué una luz blanca producirá igual respuesta en dos fotorreceptores que contengan conopsinas diferentes, mientras que una luz monocromática cuya longitud de onda esté en el rango de absorción de las conopsinas dará una respuesta distinta en cada fotorreceptor.
- Indicar por qué la visión cromática permite obtener 4.000 veces más contrastes que la visión acromática.
- Nombrar dos pares de colores oponentes.
- En un gráfico señalar la naturaleza de los campos receptivos de simple oponencia y de doble oponencia y ubicarlos en la vía óptica.
- Identificar por qué dos bandas equiluminiscentes verde y roja son visibles sólo si están inmóviles.
- Esquematizar las vías centrales y periféricas de procesado: (a) de forma y detalle de los objetos; (b) color y contraste; (c) movimiento y estereopsis.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Blake, R. Cat spacial visión. *Trenas in Neurosciences*. 1988, 11: 78.
- De Yoe, E.A.; Van Essen. Concurrent processing streams in monkey visual cortex. *Trenas in Neurosciences*. 1988, 11: 219.
- Fain, G.L.; Matthews, H.R. Calcium and the mechanism of light adaptation in vertebrate photoreceptors. *Trenas in Neurosciences*. 1990, 13: 378.
- Jones, G.M. The remarkable vestibuloocular complex. *News in Physiological Sciences*. 1987, 2: 85.
- Maelicke, A. The cGMP-gated channel of the rod photoreceptor - a new type of channel structure? *Trenas in Biochemical Sciences*. 1990, 14: 39.
- Martin, K.A.C. The lateral geniculate nucleus strikes back. *Trenas in Neurosciences*. 1988, 11: 192.
- Masland, R.H. Amacrine cells. *Trenas in Neurosciences*. 1988, 11: 405.

- Mora, B.N.; Carman, G.J.; Allman, J.M. In vivo functional localization of the human visual cortex using positrón emission tomography and magnetic resonance imaging. *Trends in Neurosciences*. 1989, 12: 283.
- Newsome, W.T.; Wurtz, R.H. Probing visual cortical function with discrete chemical lesions. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 394.
- Schiller, P.H.; Logothetis, N.K. The color-oponent and broad-band channels of the primate visual system. *Trends in Neurosciences*. 1990, 13: 392.
- Sparks, D.L.; Nelson, J.S. Sensory and motor maps in the mammalian superior colliculus. *Trends in Neurosciences*. 1987, 10: 312.
- Special Issue. Information Processing in the Retina. *Trends in Neurosciences*. 1986, 9: 5
- Wiesel, T.N.; Gilbert, C.D. Visual Cortex. *Trends in Neurosciences*. 1986, 9: 509.



---

# *Fisiología de la audición, del gusto y del olfato*

## **6.1 ORGANIZACION FUNCIONAL DEL SISTEMA AUDITIVO**

Hace ya más de 100 años que George Ohm estableció el principio básico de la percepción acústica: el sistema auditivo realiza una descomposición de los sonidos propagados a través del aire en sus *frecuencias básicas, de diferentes fases y amplitudes*. Matemáticamente este proceso se conoce como "análisis de Fourier". Describiremos a continuación las bases fisiológicas de este fenómeno.

El sonido consiste en *condensaciones y rarefacciones oscilatorias del aire* (aumento y disminución de la presión). La frecuencia de la onda (en ciclos/segundo o Hertzios, Hz) determina la altura del sonido. Para el oído humano el *rango es 20 Hz a 15.000 Hz*. La amplitud de la onda de oscilación es una medida de la intensidad, y ésta se expresa en *decibelios (dB)*, escala logarítmica relativa a un sonido de referencia. Dicho sonido de referencia se define como el umbral para percibir sonidos entre 1.000 y 3.000 Hz. La relación es:

$$\text{Intensidad en dB} = 10 \times \log \frac{(\text{intensidad del sonido})}{(\text{umbral})}$$

En la práctica, lo que se mide es la *presión sonora*, cuya relación con la intensidad es: intensidad = (*presión*<sup>2</sup>); la fórmula se transforma entonces en:

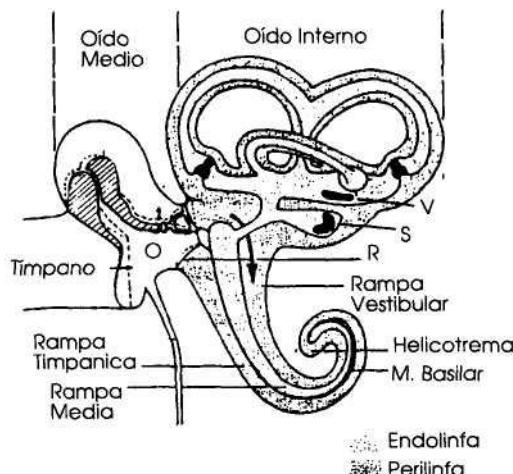
$$\text{Intensidad en dB} = 20 \times \log \frac{(\text{presión})}{(\text{umbral})}$$

Un sonido de presión 10 veces mayor que el umbral será:  $20 \times \log (10/1) = 20$  dB. Un sonido de presión 100 veces mayor que el umbral será:  $20 \times \log (100/1) = 40$  dB. El *rango de intensidades de sonido para el oído humano es de 120 dB*, o sea los sonidos más intensos percibidos sin incomodidad tienen 1 millón de veces la intensidad del umbral. Sonidos persistentes de más de 100-120 dB pueden dañar la cóclea.

El sonido que atraviesa el canal auditivo externo hace vibrar a la *membrana timpánica* (Fig. 6.1), y esta vibración se transmite a la ventana oval por medio de la cadena de tres huesecillos: martillo, yunque y estribo. La transmisión a través de los huesecillos y en el aire es mucho más eficiente que la que tendría lugar si el oído medio estuviera lleno de líquido. En dicho caso (sólo patológico) se reflejan más del 99% de las ondas sonoras, produciéndose hipoacusia.

El *espiral coclear* está constituido por dos vueltas y media alrededor del *modiolo* o eje. Tiene tres compartimentos:

- a) *La rampa timpánica*, ubicada externamente.
- b) *La rampa vestibular*, que se ubica internamente a (a), siendo continuación de la rampa timpánica a través del agujero espiral o helicotrema.



**Figura 6.1** Esquema del oído medio e interno. En punteado se muestran la posición extrema que ocupan los huesecillos, el timpano y las membranas redonda (R) y oval (O) durante un ciclo oscilatorio. La flecha muestra la dirección de la onda oscilatoria. En la cóclea hay tres compartimentos: las rampas (o escaleras) timpánica y vestibular, en comunicación a través del helicotrema y que contienen perilinfa, y la media, donde se ubica la membrana basilar y que contiene endolinfa. U: utrículo; S: sáculo. En negro, la posición de la mácula del U y S y de dos de las tres cúpulas.

- c) *La rampa media*, que sigue el eje central del canal y termina como un dedo de guante cerca del vértice superior del espiral coclear.

La rampa media contiene endolinfa; la vestibular, perilinfa. La *perilinfa* es de composición semejante al líquido extracelular encontrado en cualquier otra parte del organismo. La *endolinfa*, en cambio, difiere del líquido extracelular por poseer un alto contenido en  $K^+$  y pobre en  $Na^+$ . El transporte electrogénico de  $K^+$  hacia la endolinfa produce una diferencia de potencial (*potencial coclear*) de +80 mV en relación a la perilinfa. Es decir, la endolinfa, que desempeña la función de líquido extracelular para las células receptoras, difiere en 150 mV del potencial intracelular de las células del órgano de Corti (-70 mV).

La *ventana oval*, sobre la cual termina el estribo, está ubicada en la rampa vestibular. La *ventana redonda* se halla ubicada en la base de la rampa timpánica. Cuando el estribo oscila, la vibración se propaga al líquido de la rampa vestibular y hace vibrar a la rampa media y a su piso, la *membrana basilar*, donde se encuentra el órgano de Corti, aparato sensorial de la audición.

Es decir, el objetivo final de los diferentes compartimentos cocleares es convertir las diferencias de presión entre las rampas vestibular y timpánica en vibraciones de regiones definidas la membrana basilar.

Existe también conducción de sonido por *vibración ósea*. La determinación de esta vibración mediante un diapasón es de valor diagnóstico para diferenciar las *hipoacusias de conducción* (p. ej., daño del oído medio: transmisión ósea conservada), de las *hipoacusias sensoriales* (p. ej., daño de la cóclea, transmisión ósea alterada).

## 6.2 PROCESO DE TRANSDUCCIÓN SENSORIAL EN LA AUDICIÓN

Cada *frecuencia particular* componente de un sonido produce la *vibración de una cierta porción de la membrana basilar*. Esta vibración modifica la inclinación de los estereocilios de las células de Corti, que se hallan sostenidos por la *membrana tectorial*. El movimiento de los estereocilios en dirección del quinocilio produce la entrada de  $Na^+$  y  $K^+$ , que despolariza a la célula ciliada; el movimiento en la dirección opuesta, hiperpolariza a la célula. De esta manera, el movimiento oscilatorio de compresión y rarefacción del aire se traduce en secuencias de despolarización e hiperpolarización a nivel de la célula receptora (ver Capítulo 10).

La célula receptora de Corti tiene un polo secretorio basal que libera, también en forma periódica, una substancia transmisora (aún no identificada) en la sinapsis que se establece con la prolongación periférica de las neuronas bipolares ubicadas en el *ganglio espiral*. Los axones centrales de estas neuronas dan origen al nervio auditivo.

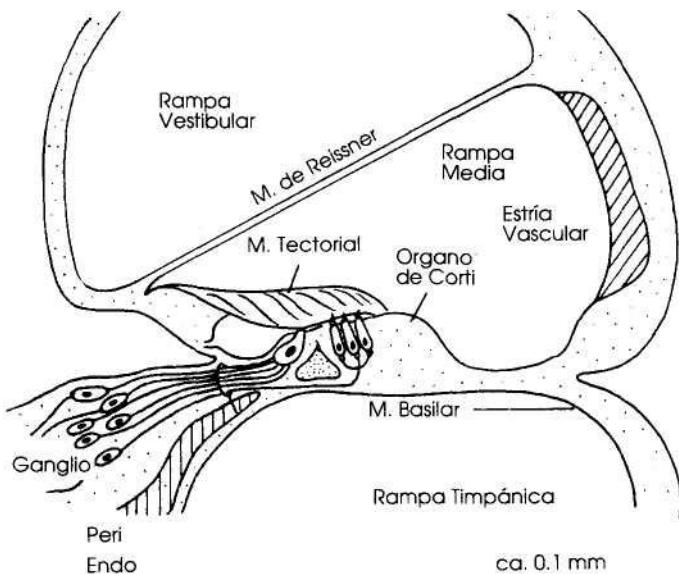
Las dimensiones de la membrana basilar cambian desde la base hasta el ápex. Es estrecha (0.1 mm) y rígida cerca de la ventana oval, y flexible y ancha (0.5 mm) en el vértice de la cóclea. Los *sonidos de mayor frecuencia* (más agudos,

unos 15.000 Hz) hacen vibrar a las porciones *más cercanas a la ventana oval*; los de menor frecuencia (más bajos, 20 Hz) hacen vibrar las cercanías del vértice. Entre ambas posiciones extremas, las distintas frecuencias están codificadas *tonotópicamente* en regiones definidas de la membrana basilar. Un sonido compuesto por varias frecuencias hará vibrar simultáneamente a diversos puntos de la membrana basilar. Esta es la base del análisis de Fourier que realiza el oído y que hemos mencionado más arriba.

Existen también diferencias en la estructura de las estereocillas de las células de Corti de acuerdo con las regiones que ocupan en la membrana basilar. Esto produce un tipo adicional de discriminación sensorial al dado por la zona común de vibración que ocupan en la membrana basilar.

La célula ciliada muestra *oscilaciones espontáneas del potencial de membrana*. Tres canales iónicos intervienen en la generación de las modificaciones espontáneas del potencial de la membrana de la célula ciliada:

- Un canal voltaje-dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$ .
- Un canal de  $\text{K}^+$  activado por  $\text{Ca}^{2+}$ .
- Un canal lento de  $\text{K}^+$  (véase la Tabla 2.2).



**Figura 6.2** Esquema de la cóclea. Se muestran los espacios linfáticos, la membrana de Reissner, el órgano de Corti, la membrana tectorial, el ganglio espiral y la membrana basilar con las células ciliadas de dos tipos, inervadas por la prolongación periférica de las neuronas ganglionares aferentes del ganglio espiral. La deflexión de la membrana basilar resulta en inclinación de los estereocilios fijados a la membrana tectorial, con el cambio de voltaje correspondiente.

La fase de despolarización se debe a la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ , la cual produce la activación sucesiva de ambas corrientes de  $\text{K}^+$ , con la consiguiente hiperpolarización. Cuando la hiperpolarización se desvanece hay una nueva activación de la corriente de  $\text{Ca}^{2+}$ , reiniciándose el ciclo.

Las oscilaciones espontáneas del potencial de membrana alrededor del valor de reposo *son ampliadas por la oscilación mecánica de la membrana basilar*, siempre que ésta ocurra en el lugar y amplitud adecuada de oscilación. Es decir, la célula ciliada actúa como un *amplificador* y optimiza la traducción de ciertos estímulos mecánicos en señales eléctricas. Cabe destacar que esta modificación de una corriente de  $\text{Ca}^{2+}$  por canales asociados de  $\text{K}^+$  es la base de la *modulación de frecuencia de resonancia* en otros sistemas sensoriales, como el olfato.

En la cóclea humana hay aproximadamente 30.000 células bipolares ubicadas en el ganglio espiral; el 90% de éstas inervan a las células ciliadas internas y el resto, a las externas (en ambos casos por sinapsis únicas) (Fig. 6.2). Hay unas 3.000 células ciliadas internas en cada cóclea, las que reciben como promedio 10 fibras por célula.

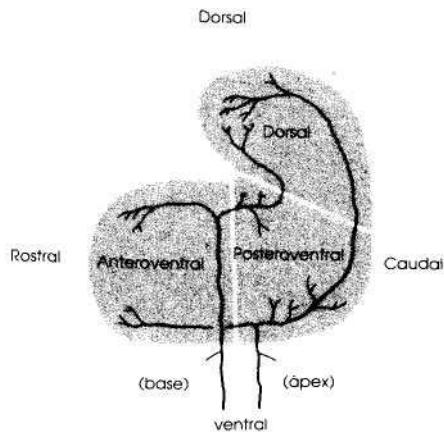
Existe también una inervación eferente de las células ciliadas, proveniente de los tubérculos cuadrigéminos inferiores y de otras regiones en la vía auditiva, que a su vez están bajo el control de la corteza auditiva primaria. Este es otro ejemplo del control de entrada de la información sensorial dado por estructuras centrales. Como las neuronas ganglionares establecen contacto con una sola célula ciliar, existe una frecuencia característica para cada fibra del nervio auditivo.

### 6.3 VÍAS AUDITIVAS CENTRALES

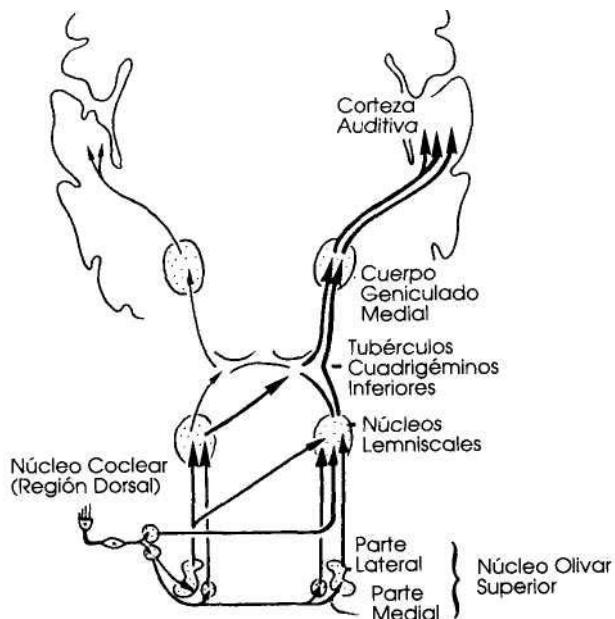
Las fibras que constituyen la prolongación central de las células ganglionares del ganglio espiral terminan en el núcleo coclear, en la protuberancia. Este núcleo presenta tres porciones (anteroventral, dorsococlear, posteroventral) y está organizado tonotópicamente (Fig. 6.3). Dicha organización tonotópica es la base de la percepción y conducción de la información auditiva.

Existen numerosos núcleos de relevo secundario en la vía auditiva, ubicados en el tallo del encéfalo (Fig. 6.4). El más importante es el *olivar superior*. Se divide en dos partes: *lateral* y *medial*. La función del núcleo olivar superior (parte medial) es la localización del sonido por la computación de las diferencias de tiempo de llegada de los estímulos a ambos oídos. La función del núcleo olivar superior (parte lateral) es también la detección de la ubicación de sonidos, pero en este caso por las diferencias de intensidad entre un oído y otro. Estos núcleos proyectan, tanto a los núcleos del sistema lemniscal como a los tubérculos cuadrigéminos inferiores, parte de la vía auditiva.

La siguiente estación en la vía auditiva está constituida por los *tubérculos cuadrigéminos inferiores*. Estos núcleos reciben proyección de ambos oídos, característica que hace que las lesiones unilaterales centrales de la vía auditiva no produzcan sordera. A diferencia de los tubérculos cuadrigéminos superiores, que no son parte integral de la vía óptica sino centros reflejos visuales, los tubérculos



**Figura 6.3** Organización del núcleo coclear. Existe en él una organización tonotópica; los axones que provienen de la base de la cóclea penetran profundamente en el núcleo antes de ramificarse en las tres regiones nucleares (anteroventral, posteroventral y dorsal). Los axones que provienen del vértice (ápex) de la cóclea se ramifican superficialmente y también en las tres subdivisiones nucleares. Entre ambos extremos se distribuye ordenadamente el resto de los axones que provienen de la cóclea. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).



**Figura 6.4** Diagrama de las vías auditivas. Se muestran sólo los tractos nerviosos originados en el oído izquierdo. En esta figura el núcleo coclear se muestra dividido en sus dos componentes, dorsal y ventral (ver Fig. 6.3). No se muestran las vías de control descendente. Nótese que tanto la parte dorsal del núcleo coclear como ambas partes de la oliva superior proyectan ipsilateralmente, tanto a los núcleos lemniscales como a los tubérculos cuadrigéminos inferiores.

cuadrigéminos inferiores son una estación de relevo en la vía hacia la corteza auditiva.

Los tubérculos cuadrigéminos inferiores proyectan al *cuerpo geniculado medial*. Este núcleo de proyección específica del tálamo proyecta a su vez a la circunvolución temporal superior (áreas 41 y 42), o *corteza auditiva primaria*.

En la corteza cerebral hay varios *mapas completos tonotópicos*, a semejanza de lo que ocurre con las representaciones visuales corticales que analizaremos en el capítulo anterior. Las proyecciones que entran y salen de los diferentes estratos de las columnas cerebrales son semejantes a las descritas para la corteza somatosensorial y visual. Por ejemplo, la capa VI proyecta al cuerpo geniculado medial y la V al tubérculo cuadrigémino inferior.

La organización de la corteza auditiva es *columnar*, alternándose dos tipos de columnas:

- a) De sumación.
- b) De supresión.

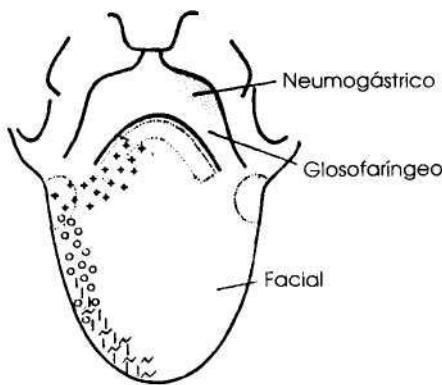
En cada columna las neuronas muestran similares propiedades tonotópicas biaurales. En las (a), la respuesta biaural de las células es mayor que la monoaural. En las (b), un oído es dominante. No se conoce aún la finalidad fisiológica de esta particular organización de la corteza auditiva.

Las zonas con conexiones interhemisféricas (callosas) de las columnas corticales auditivas se yuxtaponen con otras sin conexiones callosas, en forma semejante a como lo hacen las columnas alternantes de dominancia ocular de la corteza visual. Debido a la extensa representación de cada oído en ambos hemisferios cerebrales, las lesiones de la corteza cerebral no alteran la percepción del sonido, pero sí la localización del sonido en el espacio. En este aspecto, la corteza auditiva difiere de la visual, donde las alteraciones corticales producen modificaciones del campo visual (Fig. 5.7).

## 6.4 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LOS RECEPTORES Y VÍAS GUSTATIVAS

Los *sentidos químicos*, como se denomina al gusto y al olfato, constituyen las modalidades sensoriales más primitivas de la escala zoológica. En particular, el olfato se vincula en forma estrecha con porciones filogenéticamente antiguas de la corteza cerebral (paleocórte). Estos vínculos filogenéticos antiguos asocian a los sentidos del gusto y del olfato con zonas del sistema límbico que regulan la motivación instintiva, no consciente, y los procesos de memoria. De ahí el valor evolutivo y emocional del olfato y del gusto.

Analizaremos en primer lugar la fisiología de los receptores y vías gustativas. La lengua, en particular, y también la cavidad bucal contienen *receptores gustativos* que reconocen la configuración química de moléculas en el líquido que los



**Figura 6.5** Esquema de la lengua humana, mostrando los territorios de los nervios craneales y la representación de los sabores básicos: amargo (+), ácido (o), salado (l), dulce (~).

baña. Todos los gustos percibidos resultan de la combinación de *cuatro tipos básicos*:

- Amargo.
- Salado.
- Ácido.
- Dulce.

En la Fig. 6.5 se resume la ubicación de estos cuatro tipos básicos de receptores en la lengua. La punta de la lengua es más sensible a los gustos dulces y salados, los laterales a los cuatro gustos y la zona posterior al amargo.

Las células epiteliales modificadas que cumplen la función de receptores se agrupan en las papilas gustativas. El recambio de estas células receptoras es alto y su vida promedio es de unos 10 días.

Estudios recientes de los receptores gustativos mediante el empleo del "patch-clamp" han revelado una variedad de mecanismos de transducción, con una cierta especificidad por el sabor involucrado. Así, en el caso del *sabor ácido*, el estímulo (la concentración de  $H^+$ ) produce atenuación de una corriente voltaje-dependiente de  $K^+$ , que comprende canales iónicos cuya localización está restringida a la porción apical de la célula receptora. En el caso del *sabor salado* (específicamente inducido por  $Na^+$ ) se han demostrado canales de localización apical para el catión, independientes de voltaje y bloqueables por la amilorida. Esta droga aplicada sobre la mucosa bucal previene la detección del gusto salado. Es decir, para los gustos *ácido* y *salado* no existen receptores específicos en las membranas de las células gustativas.

Por el contrario, la detección del *sabor dulce* implica receptores de membrana para disacáridos, caracterizables bioquímicamente en las papilas gustativas. Estos receptores están vinculados a la activación de la adenilato ciclase y al cierre pos-

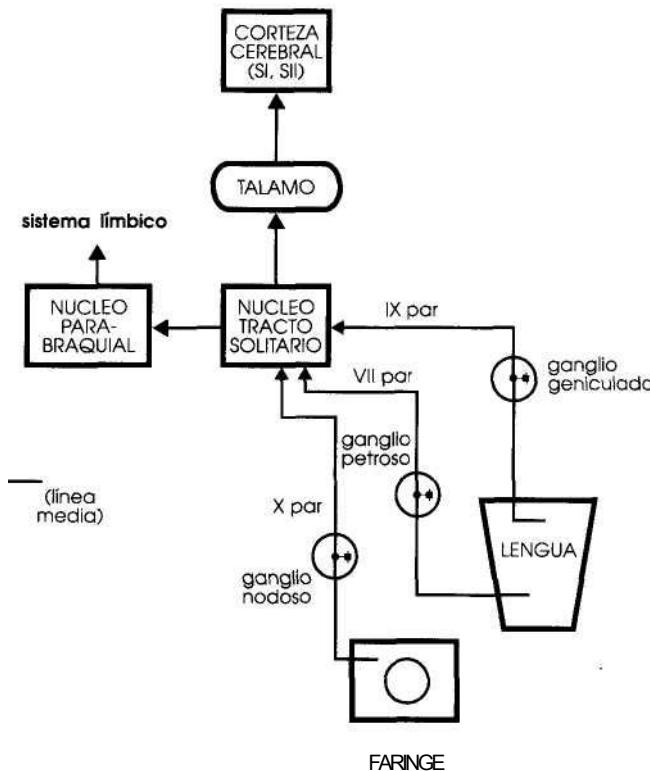


Figura 6.6 Esquema de las vías gustativas centrales y periféricas.

terior de canales de  $K^+$ . Se conoce menos sobre los mecanismos involucrados en la percepción del *sabor amargo*, pero existen datos que implican a receptores específicos para substancias con esta propiedad, y a aumentos asociados de las concentraciones intracelulares de  $Ca^{2+}$ .

Como consecuencia de los diferentes fenómenos de transducción, se produce liberación de transmisor del receptor gustativo y se descarga un potencial de acción en la fibra con la cual la célula receptora establece unión. El transmisor liberado en dicha sinapsis no se conoce.

Las respuestas electrofisiológicas en las células gustativas indican un cierto grado de inespecificidad. En general, presentan una respuesta preferente, por ejemplo, al salado, pero también responden con cambios de potencial ante los otros tres gustos, aunque con menor sensibilidad. Los receptores gustativos muestran una rápida adaptación.

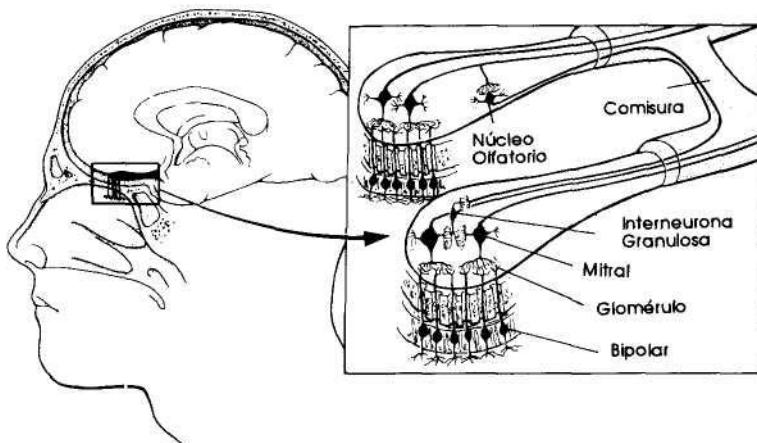
En las Fig. 6.5 y 6.6 se muestra la inervación de los receptores gustativos. Los dos tercios anteriores de la lengua se inervan por fibras aferentes de la *cuerda del timpano*, una rama del facial; los somas de estas neuronas están ubicados en el ganglio geniculado. El tercio posterior de la lengua se inerva por la *rama lingual del glosofaríngeo*, y sus somas neuronales están ubicados en el ganglio petroso. Las papilas gustativas de la epiglotis, un tercio superior del esófago, y paladar es-

tan inervadas por el *vago* a través de su *rama laringea superior*, los somas neuronales se hallan en el ganglio nodoso.

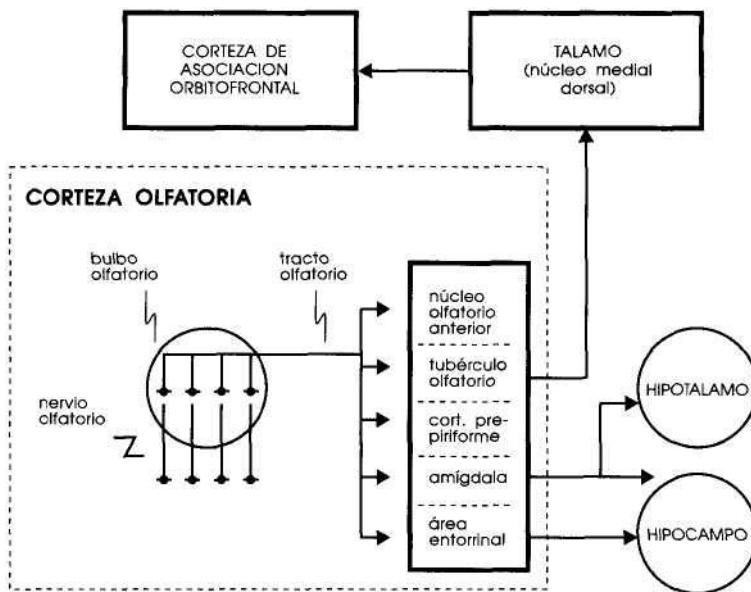
Las fibras de los tres sectores gustativos entran en el *tracto solitario bulbar* y hacen sinapsis en la porción gustativa del *núcleo del tracto solitario*. Desde el núcleo del tracto solitario, la vía gustativa sigue dos proyecciones (Fig. 6.6):

- A través de una *proyección ipsilateral* (lo que la diferencia del resto de las modalidades sensoriales) llega al *tálamo*, hace sinapsis en los núcleos de proyección específica ventrales posteriores, y proyecta a la *corteza parietal* por delante de la zona de representación somatosensorial de la lengua en *S-I* (Fig. 4.10). Existe una segunda representación gustativa en *S-II*.
- A través de una *proyección ipsilateral* llega al *núcleo parabraquial*, y desde aquí, al *sistema límbico e hipotálamo*, vinculándose con reacciones emocionales y afectivas, por ejemplo, la aversión gustativa.

Como consecuencia directa de las características multimodales de respuesta de las células receptoras, el registro de la actividad electrofisiológica de las fibras de la vía gustativa no revela especificidad. ¿Cómo efectúa, entonces, el SNC el análisis de la percepción gustativa? La estrategia utilizada es la extracción de información por la comparación de la actividad de diversas fibras estimuladas simultáneamente. Este proceso es semejante al empleado en otras modalidades sensoriales. Hemos visto que la percepción del color implica la comparación simultánea de la respuesta de tres sistemas de conos, y que en las vías somatosensoriales existe un análisis transversal de la población de fibras estimuladas. Otro ejemplo es la audi-



**Figura 6.7** Localización nasal y estructura del epitelio olfatorio. A la derecha se muestra la estructura de los bulbos olfatorios. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).



**Figura 6.8** Esquema de las vías olfatorias centrales y periféricas.

ción, donde se produce la comparación de las actividades de neuronas con diferentes frecuencias óptimas.

Como regla general, puede decirse que la información sensorial es analizada tanto por la actividad de fibras individuales (que representan una mayor especificidad de respuesta ante el estímulo adecuado, "código de frecuencia"), como por la comparación entre grupos de fibras que se activan simultáneamente ("código de población": véase el Capítulo 4).

Un aspecto de interés de las amplias conexiones que el gusto y el olfato tienen con el sistema límbico es la regulación de apetitos o aversiones específicas. Por ejemplo, es posible que la relación de una experiencia severa de intolerancia digestiva con un alimento determinado conduzca al desarrollo en una aversión particular persistente para dicho alimento.

## 6.5 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LOS RECEPTORES Y VÍAS DEL OLFAUTO

El sentido del olfato está mediado por receptores ubicados en la zona especializada de la mucosa nasal llamada epitelio *olfatorio*, en la parte dorsal de las fosas nasales (Fig 6.6). Este epitelio contiene neuronas bipolares receptoras, células de soporte y células básales.

Las *neuronas bipolares* tienen un proceso periférico corto, que termina en cilios emergentes de la superficie epitelial, y un proceso central, que atraviesa la lá-

mina cribiforme para entrar en el bulbo olfatorio. A esta última porción se le llama *nervio olfatorio*.

Hay unos 100 millones de neuronas olfatorias receptoras, que tienen una vida promedio de 60 días, regenerándose a partir de células precursoras. Estas son las únicas neuronas del SNC adulto que tienen capacidad de regeneración en condiciones normales.

A diferencia de lo que ocurre con el gusto, no existe opinión unánime sobre la existencia de "oleros primarios". Más aún, olores semejantes son producidos a menudo por moléculas de estructura muy distinta, por lo que tampoco existe idea clara sobre el mecanismo de reconocimiento. La teoría más aceptada sostiene que se reconocen siete olores primarios en sustancias con formas moleculares relacionadas (*teoría estereoquímica*).

En la mucosa nasal se sintetizan *proteínas específicas* que unen odorantes lipofílicos, y se piensa que estas proteínas desempeñan el papel de intermediarios en el proceso de olfacción. Estas proteínas "carrier" tienen *similitud* con *proteínas transportadoras* de esteroides, colesterol o retinol. El sitio principal de síntesis de las proteínas ligadoras de odorantes es la glándula lateral nasal. Esta secreción se atomiza en el extremo de la fosa nasal, permitiendo así la unión con los odorantes volátiles y su posterior llegada a la mucosa olfatoria, donde se pone en contacto con los receptores específicos.

La olfacción tiene lugar en las *proyecciones periféricas ciliadas de las neuronas bipolares*, en la mucosa nasal. Estas cílias quimiorreceptivas contienen adenilato ciclase sensible a odorantes, y canales iónicos sensibles al AMP cíclico. También ha sido verificada la acción directa de odorantes sobre los canales iónicos. En clínica, ciertos tipos de anosmia se correlacionan con la deficiencia de proteína G (del tipo Gs), lo que apoya la hipótesis de que proteínas G de membrana participan en el olfato, como lo hacen en la visión (la transducina visual es una proteína G: ver Capítulo 5).

La unión del odorante con la membrana de la neurona bipolar produce despolarización y, si ésta alcanza el umbral, potencial de acción. Existe, a semejanza de la audición, una descarga oscilatoria de la neurona receptora en reposo, la cual es aumentada por el estímulo adecuado. También en estas células hay evidencias de la participación de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y de los 2 de  $\text{K}^+$  que describiríamos en el caso del gusto en la génesis de la oscilación del potencial de membrana (véase el punto 6.2).

Cada neurona bipolar es sensible sólo a uno o dos tipos de odorantes. Esta segregación de la información se mantiene, especialmente en el bulbo olfatorio, donde tipos diferentes de odorantes estimulan regiones diferentes del bulbo. Como en el caso del gusto, las neuronas receptoras son fácilmente adaptables.

El *bulbo olfatorio* constituye la primera sinapsis telencefálica de la vía olfativa (Fig. 6.6 y 6.7). Por lo tanto el olfato es la única modalidad sensorial que llega a la corteza cerebral *sin pasar por el tálamo*. Dentro del bulbo olfatorio, los axones de las prolongaciones centrales de los receptores hacen sinapsis con las células mitrales, formando los glomérulos (Fig. 6.6). Los axones de las células mitrales

forman los tractos olfatorios que se distribuyen por las áreas de la corteza olfatoria:

- a) *Núcleo olfatorio anterior.*
- b) *Tubérculo olfatorio.*
- c) *Corteza prepiriforme* (el área principal de discriminación olfatoria).
- d) *Amígdala*, que proyecta al hipotálamo.
- e) *Área entorrinal*, que proyecta al hipocampo.

A estos componentes del alocórtez se los llama *paleocórtex* (el otro componente del alocórtez, el *arquicórtex*, es el hipocampo). El alocórtez tiene tres en lugar de seis capas de neuronas, distinguibles histológicamente.

Debe notarse que el procesado de la información olfatoria *no termina en el paleocórtex*. Existen dos proyecciones:

- a) Una proyección desde el *tubérculo olfatorio* al *núcleo medial dorsal del tálamo*, núcleo de asociación que proyecta a la *corteza orbitofrontal*. Esta proyección está involucrada en la *percepción consciente del olor*, como lo revelan las lesiones de la corteza orbitofrontal que afectan la percepción de olores.
- b) Una proyección al *sistema límbico* (hipotálamo, hipocampo) vía amígdala (Fig. 6.7). Esta proyección está involucrada en los *aspectos afectivos del olor*.

## 6.6 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Identificar el rango de frecuencias audibles para el oído humano.
- Vincular la intensidad en dB con la relación entre la presión de un sonido y la presión umbral.
- Conocer el rango de intensidades percibidas sin incomodidad por el oído humano.
- Mencionar una razón por la que la transmisión a través de la cadena de huesecillos es más eficiente que la que tendría lugar si el oído medio fuera reemplazado por un tejido blando.
- Señalar dos diferencias entre la perilinfa y la endolinfa.
- Indicar cómo se produce el potencial coclear y qué magnitud alcanza.
- Señalar una razón por la que la diferencia de potencial entre el interior de la célula ciliada de Corti y el líquido que las baña es de 150 mV.
- Indicar dos formas de conducción de sonido hasta el oído interno y un método para evaluarlas.
- Indicar una diferencia entre sordera por obstrucción del conducto auditivo externo y la producida por lesión del nervio auditivo.

- Señalar una situación en la que la célula ciliada de Corti responde con PEPS y una en la que responde con PIPS ante el estímulo auditivo.
- Señalar un mecanismo de acoplamiento entre la actividad de las células ciliadas cocleares y la de las neuronas bipolares del ganglio espiral.
- Ubicar en un gráfico de la membrana basilar los sitios donde se produce la vibración con sonidos de: (a) alta frecuencia; (b) baja frecuencia. Fundamentar el término "tonotopia".
- Representar en un esquema las causas iónicas de las oscilaciones espontáneas del potencial de membrana de las células de Corti.
- Hacer un esquema de ambas vías auditivas señalando las estructuras que reciben inervación bilateral y las vías de control de entrada (descendente o aferente).
- Dar una razón por la que la representación tonotópica se mantiene en el núcleo coclear.
- Identificar dos formas de computación que permiten la localización espacial del sonido a cargo del núcleo olivar superior.
- Mencionar dos diferencias organizativas entre los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores y una entre los cuerpos geniculados medial y lateral.
- Describir una propiedad de las columnas de sumación y una propiedad de las columnas de supresión de las áreas 41 y 42.
- Identificar cuatro gustos básicos y hacer un esquema con su ubicación predominante en la lengua.
- Describir en un esquema: (a) el mecanismo de transducción de información en la papila gustativa; (b) la forma de transmisión desde el receptor gustativo a la fibra sensorial primaria.
- Identificar en un gráfico de la lengua los tres orígenes de la inervación y su localización.
- Realizar un esquema de las vías gustativas tálamo-cortical y parabraquial-hipotálamo-límbica.
- Identificar un mecanismo por el que se codifica la información gustativa.
- Dar una razón por la que un reflejo condicionado asociado a náusea es más persistente que un reflejo condicionado asociado a un sonido.
- Señalar dos diferencias entre los receptores del gusto y del olfato y dos diferencias entre las neuronas del epitelio olfatorio y otras neuronas del SNC.
- Enunciar la "teoría estereoquímica" del olfato.
- Describir en un esquema: (a) el mecanismo de transducción de la información olfativa; (b) la función de la descarga basal de potenciales en los receptores olfatorios; (c) la forma de codificación de la información olfativa.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Chanel, J. The olfactory system as a molecular descriptor. *News in Physiological Sciences*. 1987, 2: 203.
- Dionne, V.E. How do we smell? Principle in question. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 188.
- Finger, T.; Silver, W. (ed). *Neurobiology of Taste and Smell*, Wiley-Interscience, N.York, 1987.
- Getchell, T.V. Functional properties of vertebrate olfactory receptor neurons. *Physiological Reviews*. 1986, 63: 188.
- Handel, S. *Listening. An Introduction to the Perception of Auditory Events*. The MIT Press, Cambridge, A. 1990.
- Kauer, J.S. Contributions of topography and parallel processing to odor coding in the vertebrate olfactory pathway. *Trends in Neurosciences*. 1991, 14: 79.
- Kinnamon, S.C. Taste transduction: a diversity of mechanisms. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11:491.
- Margolis, F.; Getchell (ed) *Molecular Neurobiology of the Olfactory System*, Plenum, N. York. 1988.
- Miller, R.J. Glucose-regulated potassium channels are sweet news for neurobiologists. *Trends in Neurosciences*. 1990, 13: 197.
- Snyder, S.H.; Sklar, P.B.; Hwang, P.M.; Pevsner, J. Molecular mechanisms of olfaction. *Trends in Neurosciences*. 1989, 12: 35.
- Sterkers, O.; Ferry, E.; Amiel, C. How are inner ear fluid formed? *News in Physiological Sciences*. 1987, 2: 176.



# *Fisiología muscular*

## **7.1 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO**

El músculo es un tejido excitable y, como la célula nerviosa, puede producir *potenciales de acción*. Desde otra perspectiva, los músculos son "máquinas" que convierten energía química directamente en energía mecánica (trabajo) y calor. El trabajo muscular puede ser fácilmente medido. Por ejemplo cuando un músculo aislado y separado "in vitro" es cargado con un cierto peso y es luego estimulado eléctricamente con un pulso breve de corriente, el músculo se contrae. Al levantar el peso se realiza un trabajo mecánico, es decir,

*(carga) X (distancia).*

Una contracción de ese tipo, en la cual un músculo se acorta bajo un peso constante, se llama *contracción isotónica*. Por el contrario, si el tendón del músculo se fija para impedir el acortamiento, se producirá una *contracción isométrica*, ya que no hay trabajo físico, pero sí trabajo fisiológico.

Un gramo de músculo esquelético contiene unos 100 mg de proteínas contráctiles. La forma en que estas proteínas (*actina*, peso molecular 42.000 Da; *miosina*, peso molecular 500.000 Da) interaccionan durante el evento contráctil ha sido descrita por la *teoría del deslizamiento de filamentos*.

Las proteínas contráctiles actina y miosina forman los miofilamentos delgados y gruesos de las miofibrillas, respectivamente. Estos filamentos están dispuestos

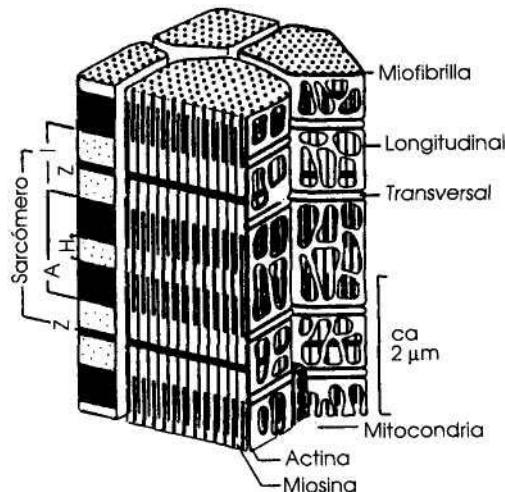
en paralelo dentro de la célula muscular (Fig. 7.1). Existen otras dos proteínas constitutivas de las miofibrillas:

- La *tropomiosina* (70.000 Da), largo filamento que separa a las moléculas globulares de actina.
- La *troponina*, que tiene tres subunidades de 18.000 a 30.000 Da: la subunidad I, la subunidad T y la subunidad C. La troponina T une la troponina a la tropomiosina, la troponina I inhibe la interacción actina-miosina, y la troponina C es un receptor para el  $\text{Ca}^{2+}$ , con similitudes con la calmodulina del músculo liso.

Las *miofibrillas* son haces de filamentos contráctiles de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  de diámetro. Elementos de partición, llamados discos Z, subdividen las miofibrillas en compartimentos de unos 2,5  $\mu\text{m}$  de largo, los *sarcómeros* (Fig. 7.1).

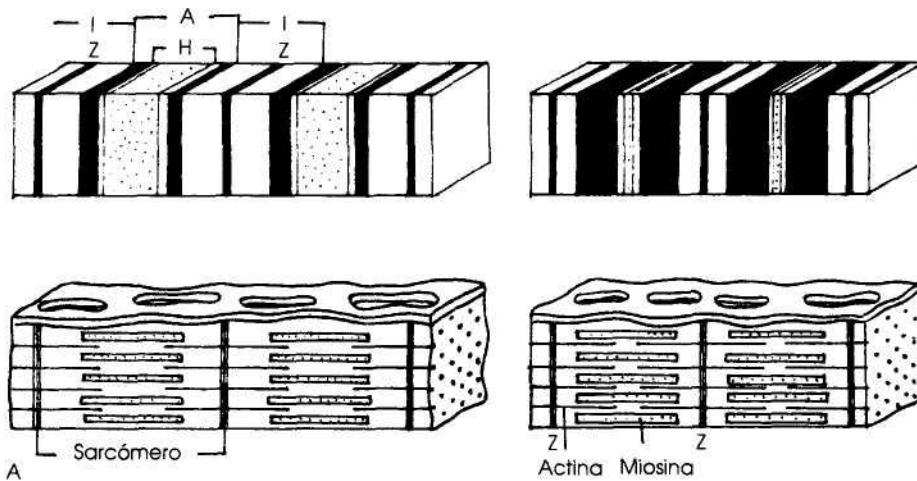
En los sarcómeros, y bajo el microscopio óptico, se observa una secuencia regular de bandas claras y oscuras. En la parte media del sarcómero hay unos 1.000 filamentos gruesos de miosina (diámetro 10 nm) y a cada extremo del sarcómero se encuentran unos 2.000 filamentos finos (diámetro 5 nm), que se fijan a los discos Z como las cerdas de un cepillo. El haz de filamentos de miosina en la parte media del sarcómero mide 1,6  $\mu\text{m}$  y aparece al microscopio de luz como una banda oscura. Como esta banda es birrefringente ante la luz polarizada (es decir, anisotrópica) se la llama *banda A*.

A cada lado de la banda A están las regiones que contienen sólo filamentos delgados, y que, por lo tanto, se ven más claras en el microscopio óptico. Estas bandas isotrópicas (*bandas I*) llegan hasta las líneas Z. Es la repetición de esta estructura básica lo que da el aspecto estriado al músculo esquelético o cardíaco.



**Figura 7.1** Esquema de una fibra muscular esquelética humana. Se muestra el sistema de túbulos transversal y longitudinal, y una miofibrilla conteniendo filamentos de actina y miosina.

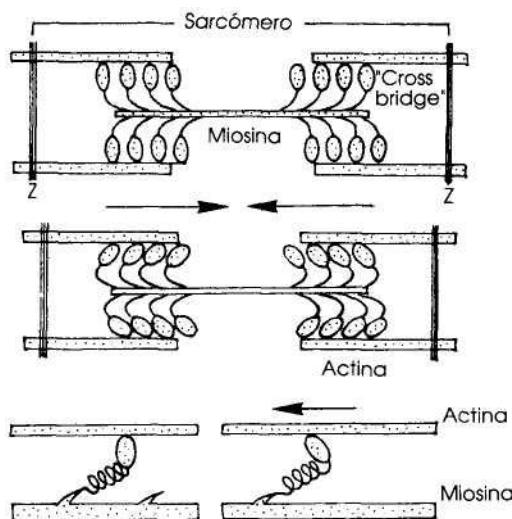
Debe notarse que en el músculo en reposo hay sólo una superposición parcial entre las bandas A e I; esta zona aparece más oscura que la zona de la banda A en que no hay superposición (*banda H*). Las micrografías electrónicas revelan una banda ("M") en el centro de la banda H, compuesta por una red de proteínas que sostiene a los filamentos gruesos.



**Figura 7.2** Estructura básica de las miofibrillas. (A) sarcómero contraído.

El músculo se acorta como resultado del acortamiento de gran número de sarcómeros, ubicados "en serie", dentro de las miofibrillas. En la Fig. 7.2 se muestra la estructura esquemática del sarcómero en dos estados funcionales distintos. Durante el acortamiento, el filamento delgado de actina se desliza sobre los filamentos gruesos hacia la parte central del sarcómero. Es decir, la teoría básica del deslizamiento de filamentos sostiene que *no hay acortamiento de filamentos gruesos o delgados, sino deslizamiento*. Esta es la explicación de por qué la banda A no se acorta y en cambio sí lo hacen las bandas I y H. Tampoco la longitud de los filamentos cambia cuando se estira el músculo; lo que ocurre es que disminuye la superposición de los filamentos finos y gruesos.

En la Fig. 7.3 se esquematiza la base molecular del deslizamiento. El filamento de miosina tiene procesos transversos (puentes transversales) de 20 nm de largo, compuestos por unas 150 moléculas de miosina. Durante la contracción, cada cabeza de miosina se asocia a un fragmento de actina adyacente. La cabeza realiza entonces un movimiento de báscula que "rema" los filamentos de actina hacia el centro del sarcómero. La distribución bipolar de las moléculas de miosina hace que el deslizamiento de los filamentos delgados se haga en sentidos opuestos hacia el centro del sarcómero.

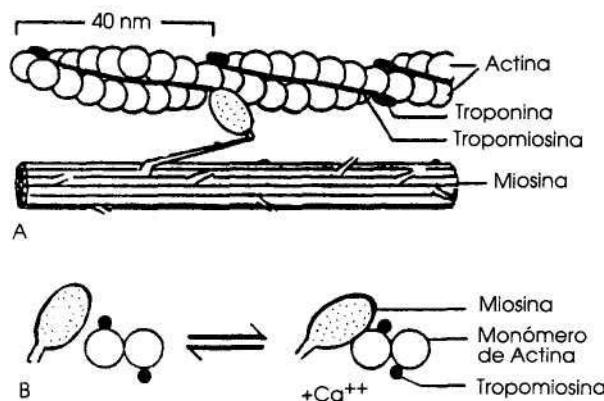


**Figura 7.3** Modelo de acortamiento del sarcómero. El movimiento de la "cabeza" de la miosina produce el acortamiento.

Un movimiento simple de rotación de las cabezas de miosina acorta el sarcómero en un 1% de su longitud. Sin embargo, es usual encontrar en la contracción isotónica un acortamiento de hasta el 50% de la longitud del sarcómero, completado en aproximadamente 1/10 de seg. Esto se logra por la repetición, unas 50 veces, de la operación de "remo" de las cabezas de miosina. Es como tirar de un gran peso por medio de una cuerda, paso a paso. La relajación se produce por desvinculación de los filamentos de actina y miosina.

¿Cuál es el procedimiento por el que la "máquina" muscular convierte de forma eficiente energía química en energía mecánica? La fuente de energía es el ATP, que es hidrolizado por la miosina, molécula que tiene actividad de ATPasa activable por actina. La ATPasa está localizada en la cabeza de los filamentos de miosina, y se activa siempre que se une a la actina. Este proceso requiere  $Mg^{2+}$ . En cada ciclo de unión y desunión de la cabeza de miosina a la actina, se consume una molécula de ATP, por lo que cuanto mayor sea el número de puentes transversales activados por la actina, mayor será la hidrólisis de ATP y mayor la contracción muscular. Los músculos rápidos consumen más ATP por unidad de tiempo y se contraen más rápidamente.

Es probable que el ATP permanezca unido a la cabeza de miosina hasta que el "golpe de remo" se complete, y así pueda proveer energía para la separación y nueva asociación de la cabeza de miosina con la actina. Si se inhibe la hidrólisis del ATP, los puentes no pueden reunirse y la resistencia al estiramiento y capacidad para desarrollar fuerza del músculo cae a 0, con relajación total. Tras la muerte el nivel de ATP cae por debajo del límite que evita la unión espontánea de la miosina y actina, causa del *rigor mortis*.



**Figura 7.4** A. Proteínas contráctiles y reguladoras del músculo esquelético.  
B. Cuando el  $Ca^{2+}$  se une a la troponina C, la tropomiosina se desplaza permitiendo la interacción entre actina y miosina.

Se denomina *acoplamiento excito-contráctil* al proceso por el cual la despolarización del músculo inicia la contracción. El potencial de acción se transmite a todas las miofibrillas a través del *sistema T*. Este sistema de túbulos dependiente de la membrana celular toma contacto con la membrana del retículo sarcoplasmático formando las triadas (véanse los textos de Histología al respecto). La despolarización que llega al retículo sarcoplasmático produce la liberación de  $Ca^{2+}$  y el comienzo de la contracción muscular.

El  $Ca^{2+}$  se une a la *troponina C*, que presenta las características de un receptor intracelular para el catión (Fig. 7.4). La troponina I está fuertemente unida a la actina en reposo muscular, y la tropomiosina cubre los sitios donde los puentes transversales de miosina se unen a la actina. Es decir, las proteínas regulatorias troponina y tropomiosina constituyen un "complejo relajante", que inhibe en reposo la interacción actina-miosina. La unión de  $Ca^{2+}$  a la troponina C debilita la interacción troponina I-actina, lo que desvía lateralmente a la tropomiosina y descubre los sitios de unión de la cabeza de la miosina, la cual interacciona con actina e hidroliza al ATP.

La contracción muscular termina cuando el  $Ca^{2+}$  se recupera por una bomba ATP-dependiente en el retículo sarcoplasmático. O sea, tanto la contracción como la relajación son activas y requieren ATP.

## 7.2 ENERGÉTICA MUSCULAR

Cuando un músculo se activa, la concentración elevada de  $Ca^{2+}$  intracitoplasmático inicia la contracción y la hidrólisis del ATP; durante este proceso el metabolismo del músculo aumenta de 100 a 1.000 veces. De acuerdo con el primer

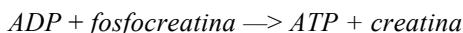
principio de la termodinámica (principio de la conservación de la energía), la energía química convertida en el músculo debe igualar la suma de la energía mecánica (trabajo muscular) más la producción de calor. Aun en el caso de no existir trabajo medible físicamente (como en la contracción isométrica), hay una continua transformación de energía química en calor (calor de mantenimiento), a una velocidad proporcional a la duración y tensión de la contracción. En la contracción isométrica los puentes transversales de la miosina están en actividad cíclica constante.

La hidrólisis de ATP aporta energía, que en un 40-50% es convertida en trabajo mecánico por las miofibrillas, disipándose el resto como calor. Sin embargo, el rendimiento es menor aún: la existencia de procesos activos para la recuperación de energía como la recaptación de  $\text{Ca}^{2+}$ , y la resíntesis de ATP, hacen que se consuma también energía en ellos, siendo la *eficiencia mecánica global del proceso de un 20-30%*.

El ATP es regenerado, en la contracción muscular moderada y sostenida, de una manera *aeróbica* por la vía de la *fosforilación oxidativa*. La energía requerida deriva de la oxidación de glúcidos o grasas. El sistema está en equilibrio cuando la velocidad de síntesis del ATP intracelular (concentración intracelular: 5 nM) y fosfocreatina (concentración intracelular: 30 mM) igualan a la de la hidrólisis del ATP. Durante el ejercicio, la hidrólisis de ATP aumenta 100 - 1.000 veces, y para mantener el estado de equilibrio se incrementa la fosforilación oxidativa. Aumenta así el consumo de  $\text{O}_2$  unas 100 veces, y se produce hidrólisis de glucógeno muscular (1 mol de glucosa provee 39 moles de ATP). El flujo sanguíneo del músculo se incrementa unas 20 veces y el volumen minuto cardíaco, 3 ó 4 veces.

Cuando se excede el estado de equilibrio durante el ejercicio constante, el ATP comienza a ser provisto por *glucólisis anaeróbica*, reacción en la que el ATP se forma 2-3 veces más rápidamente, y, por lo tanto, el trabajo muscular puede ser 2-3 veces mayor. Sin embargo, esta situación no puede mantenerse por largo tiempo, porque se acumula *ácido láctico*, y la acidosis metabólica produce *fatiga muscular*.

Los procesos anaeróbicos son necesarios para las demandas inmediatas de provisión de energía, como las que se presentan al comienzo del ejercicio. Como se requiere un cierto tiempo para ajustar el aporte por metabolismo oxidativo y anaeróbico, momento en que se produce el "segundo viento" de los deportistas, el ATP para la fase inicial es provisto a partir del ADP y fosfocreatina según la reacción:



La concentración de fosfocreatina cae hasta el momento en que la formación aeróbica del ATP equilibra el aporte necesario del nucleótido. El "pool" de fosfocreatina se recupera al final del ejercicio (no durante éste), mediante ATP provisto por la fosforilación oxidativa. Es decir, después del ejercicio se consume energía para "pagar la deuda de  $\text{O}_2$ ".

Esta deuda corresponde a la cantidad de energía que el músculo ha consumido anaeróbicamente al comienzo del ejercicio. La deuda de  $O_2$ , resultante de la hidrólisis anaeróbica de la fosfocreatina, puede llegar a totalizar unos 4 litros. En un ejercicio máximo, la deuda sumada debida a la glucólisis anaeróbica es de unos 20 litros, ya que el lactato formado sólo puede eliminarse utilizando  $O_2$  adicional. El lactato es oxidado en parte por el miocardio, y en el hígado sirve para la síntesis de glucógeno.

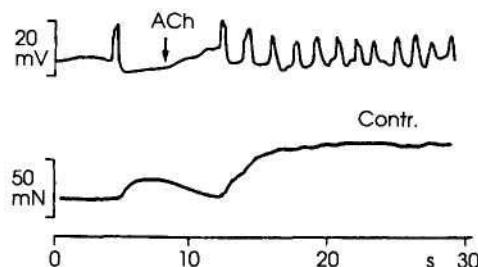
### 7.3 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL MÚSCULO LISO

Las *células musculares lisas* son estructuras fusiformes de 50-400 nm de longitud y 2-10 nm de diámetro, mantenidas por desmosomas y que forman redes con fibras colágenas. Como en el músculo liso los filamentos de actina y miosina no tienen distribución regular, las fibras musculares lisas carecen de las estriaciones características del músculo esquelético o cardíaco. La base de la contracción muscular es también el *deslizamiento de los miofilamentos de actina y miosina*.

La velocidad de contracción del músculo liso es unas 100 - 1.000 veces menor que la del músculo estriado, por lo que los músculos lisos son adecuados para mantener una contracción durante períodos prolongados. La tensión contráctil del músculo liso es del mismo orden que la del músculo esquelético, y puede soportar cargas semejantes. Sin embargo, la energía consumida (consumo de  $O_2$ ) es 100-500 veces menor: es decir, en este sentido es más eficiente que el músculo estriado.

Se distinguen dos tipos de músculo liso:

- Visceral*, espontáneamente activo, funcionalmente sincitial, ubicado en las paredes de las vísceras.
- De *multiunidades*, sin actividad espontánea, controlado neuralmente y sin función sincitial, por ejemplo músculos ciliares y de arterias.



**Figura 7.5** Contractilidad intestinal "in vitro". Un potencial de acción espontáneo (x) desencadena una contracción muscular aislada. El agregado de acetilcolina (Ach) aumenta la frecuencia de disparo de potenciales de acción y produce un tétono completo.

En la *musculatura lisa visceral* (p. ej., el intestino), la contracción inducida por un potencial de acción dura varios segundos (Fig. 7.5). Por lo tanto, dos potenciales de acción separados por un intervalo menor de dos segundos se superponen, y a frecuencias de un segundo producen una contracción permanente (*tétanos*). A diferencia del músculo esquelético y del multiunidades, el músculo liso digestivo, uretral o uterino muestra tétanos espontáneo luego de la desnervación total.

Los potenciales de acción en la musculatura lisa visceral no son disparados por impulsos neurales: como en el caso del músculo cardíaco, los potenciales de acción son de *origen miogénico*. Estos potenciales se originan en *células marcapasos*, semejantes a otras fibras musculares lisas, pero con algunas propiedades particulares. Se detectan en ellas potenciales marcapasos (o *prepotenciales*) que llevan el potencial de membrana a superar el umbral del potencial de acción. Al producirse éste, la respuesta se propaga.

En la Fig. 7.5 se muestra la acción de la *acetilcolina* sobre una preparación de músculo intestinal: el agregado del transmisor produce aumento de los potenciales de acción y tétanos. En cambio, cuando se agrega *noradrenalina*, la célula se hiperpolariza y desaparece la descarga de potenciales de acción. Estos son los efectos de la inervación colinérgica y adrenérgica en el intestino (véase el Capítulo 13). La propagación de los potenciales a todas las fibras musculares lisas se realiza a una velocidad de 0,01 m/seg.

A diferencia del músculo esquelético, la mayoría de los músculos lisos se comportan como *estructuras plásticas*. Tras una fase inicial de tensión elástica al estirarse, el músculo liso se adapta a la nueva longitud, y la tensión elástica decrece. Debido a esta propiedad de *plasticidad*, el músculo liso puede relajarse completamente, tanto en su estado acortado como elongado. Un ejemplo lo constituye la musculatura de la vejiga urinaria: el músculo vesical facilita el llenado de la vejiga a través de fenómenos plásticos de la musculatura lisa que previenen un aumento excesivo de la presión interna. Analizaremos este fenómeno en el Capítulo 13.

Como en el músculo esquelético y cardíaco, el  $\text{Ca}^{2+}$  está implicado en el comienzo de la contracción del músculo liso. La diferencia es que en el caso del músculo liso, el catión es de *origen extracelular*. El  $\text{Ca}^{2+}$  entra en la célula muscular lisa por canales dependientes de voltaje. El catión se asocia con un receptor citoplasmático, la *calmodulina*, y se activa la fosforilación de la miosina por aumento de la actividad de una quinasa específica. Como consecuencia de esta fosforilación, la miosina se desliza sobre la actina, con la consiguiente contracción muscular. La troponina C del músculo esquelético o cardíaco tienen homología estructural con la calmodulina.

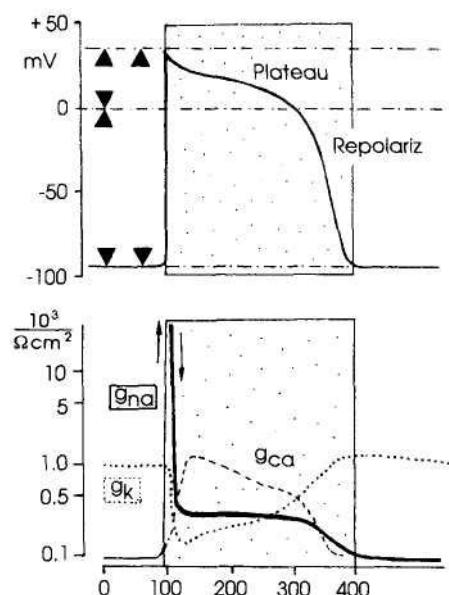
Como en el caso del músculo esquelético o cardíaco, el músculo liso se relaja cuando la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  disminuye por debajo de  $10^{-9}$  -  $10^{-10}$  M. Esta relajación es, sin embargo, más lenta en el músculo liso, debido al pobre desarrollo del retículo sarcoplasmático. El secuestro intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  es mínimo, y la extrusión al espacio extracelular es lenta. Como consecuencia de la disminución de calcio intracelular se activa una fosfatasa que desfosforila a la miosina, produciéndose la relajación muscular.

## 7.4 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL MÚSCULO CARDIACO

Las *fibras miocárdicas* son semejantes en su estructura a las esqueléticas. Sus uniones celulares, llamadas "discos intercalares", no ofrecen obstáculo para la conducción de la excitación, por lo que funcionalmente se comportan como un sincitio. Sea cual fuere el sitio de origen del potencial de acción, éste se propagará a todo el corazón.

En la Fig. 7.6 se representa el potencial de acción y sus bases iónicas en la fibra miocárdica. Como en el caso del músculo esquelético, el potencial de acción del músculo cardíaco comienza con una rápida reversión (1-2 mseg) del potencial de reposo (-90 mV), hasta alcanzar un máximo de +30 mV. Esta *fase rápida* es seguida por un fenómeno particular del músculo cardíaco, la fase de *meseta*, o "plateau", que es seguida por la *repolarización*.

El potencial de acción dura 200-400 mseg, unas 100 veces más que la duración del potencial de acción en el músculo esquelético o nervio. Como puede apreciarse por los valores de conductancia ( $g$ ) representados en la Fig. 7.6, la *fase inicial* depende de un incremento en  $g_{Na}$ , mientras que la meseta se debe a un aumento de  $g_{Ca}$  y a una disminución de  $g_K$ . La *repolarización* se debe tanto a una disminución gradual de  $g_{Ca}$  como a un aumento de  $g_K$ .



**Figura 7.6** Potencial de acción en el músculo cardíaco, y los cambios de conductancia de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  que lo producen.

El *acoplamiento excitación-contracción* del músculo cardíaco es semejante al del músculo esquelético. Sin embargo, el menor desarrollo del retículo sarcoplasmático en la fibra miocárdica hace que haya una dependencia importante del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular. El potencial de acción de la fibra miocárdica tiene así una doble función:

- a) "Gatilla" la contracción, liberando  $\text{Ca}^{2+}$  de los depósitos intracelulares.
- b) Restablece los depósitos de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular mediante el ingreso de  $\text{Ca}^{2+}$  del espacio extracelular.

En las células del *marcapaso cardíaco*, el potencial de membrana es inestable y tiende a la despolarización espontánea. A esta fase de despolarización se le denomina prepotencial; cuanto mayor es su velocidad de cambio, es decir, su pendiente, mayor será la frecuencia de descarga del marcapaso. El prepotencial del marcapaso cardíaco se debe al cierre espontáneo de canales de  $\text{K}^+$ , con reducción de la salida del catión. En las fibras miocárdicas no automáticas de aurículas y ventrículos no se observa el prepotencial y la permeabilidad al  $\text{K}^+$  es constante durante toda la diástole.

## 7.5 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Enunciar dos propiedades de la contracción muscular isotónica y dos de la isométrica.
- Nombrar dos proteínas contráctiles y dos regulatorias presentes en el músculo estriado.
- Identificar tres subunidades de la troponina y atribuirles una función fisiológica a cada una de ellas.
- Representar en un esquema del sarcómero las bandas A, I, H y Z y sus modificaciones durante la contracción muscular.
- Representar en un esquema la base molecular de la teoría del deslizamiento de filamentos de la contracción muscular.
- Nombrar la secuencia de reacciones por la que la energía química se transforma en energía mecánica muscular.
- Representar en un esquema los eventos que vinculan a la despolarización de la membrana muscular con la contracción muscular.
- Identificar una reacción que indique que el proceso de relajación muscular es activo, y nombrar una reacción química responsable del "rigor mortis".
- Mencionar una causa por la que la eficiencia global de la contracción muscular es del 20-30% (y no del 40-50%, como se deriva del cálculo de la energía del ATP convertida en trabajo muscular).

- Identificar dos vías de producción de ATP participantes en el ejercicio muscular, y señalar cuál predomina en el ejercicio moderado y cuál en el violento.
- Señalar dos elementos constitutivos de la deuda de oxígeno.
- Mencionar tres diferencias fisiológicas entre el músculo liso y el estriado.
- Nombrar dos tipos de músculo liso y una localización de cada uno de ellos.
- Mencionar dos diferencias entre el músculo liso visceral y el de multiunidades.
- Representar en un gráfico el efecto de la acetilcolina y de la noradrenalina sobre la contractilidad de la fibra muscular intestinal aislada.
- Representar en un gráfico los procesos moleculares participantes en la contracción y relajación del músculo liso.
- Hacer un gráfico comparativo del potencial de acción de la fibra muscular cardíaca y de la fibra marcapaso cardíaco, señalando en ambos casos los cambios en la conductancia de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ .
- Nombrar dos funciones del potencial de acción en la fibra miocárdica en relación al  $\text{Ca}^{2+}$ .
- Mencionar una causa del prepotencial en la fibra marcapaso cardíaca.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Coraboeuf, E.; Escande. Ionic currents in the human myocardium. *News in Physiological Sciences*. 1990, 5: 28.
- Jellies, J. Muscle assembly in simple systems. *Trenas in Neurosciences*. 1990, 13: 126.
- Miller, J.B.; Stockdale, F.E. What muscle cells know that nerves don't tell them. *Trenas in Neurosciences*. 1987, 10: 325.
- Noble, D. Ionic mechanisms in rhythmic firing of heart and nerve. *Trenas in Neurosciences*. 1985, 8: 499.
- Ruegg, J.C. Dependence of cardiac contractility on miofibrillar calcium sensitivity. *News in Physiological Sciences*. 1987, 2: 179.



# *Organización funcional del sistema motor*

## **8.1 JERARQUÍA MOTORA**

El sistema nervioso puede producir como respuesta ante los distintos estímulos sensoriales que hemos analizado en los capítulos 4, 5 y 6, un reducido número de acciones:

- a) La *contracción de un músculo o un grupo de músculos* estriados o lisos.
- b) La *secreción exocrina, endocrina o paracrina* de una célula o grupo celular.
- c) Modificaciones en la *permeabilidad celular*:

En este capítulo y en los tres subsiguientes analizaremos los aspectos fisiológicos del sistema motor somático, una de las posibles salidas mencionadas.

Estudiaremos de forma sucesiva los cuatro niveles jerárquicos en los que está organizado el sistema motor:

- 1) *Médula espinal.*
- 2) *Tallo del encéfalo.*
- 3) *Corteza motora.*
- 4) *Área premotora y otras áreas corticales.*

Asimismo analizaremos la fisiología de otros dos conjuntos neuronales: el *cefálico* y los *ganglios básales*, cuya función esencial regulatoria sobre el sistema motor puede deducirse por las desvastadoras consecuencias motoras de su patología.

Existen distintas formas de clasificación de los movimientos. Estos pueden ser:

- *Voluntarios* o *involuntarios*, según participe la voluntad en su génesis.
- *Axiales, proximales o distales*, según sean los grupos musculares participantes.
- *Servoasistidos* o *balísticos*, según participe o no el "feedback" sensorial.
- Pueden estar referidos o dirigidos a objetos ubicados en el *espacio extrapersonal*, o por el contrario, se vinculan sólo con un marco de referencia *intrapersonal*.

El lector tendrá oportunidad de analizar distintos ejemplos de estos tipos de movimientos a lo largo de estos capítulos.

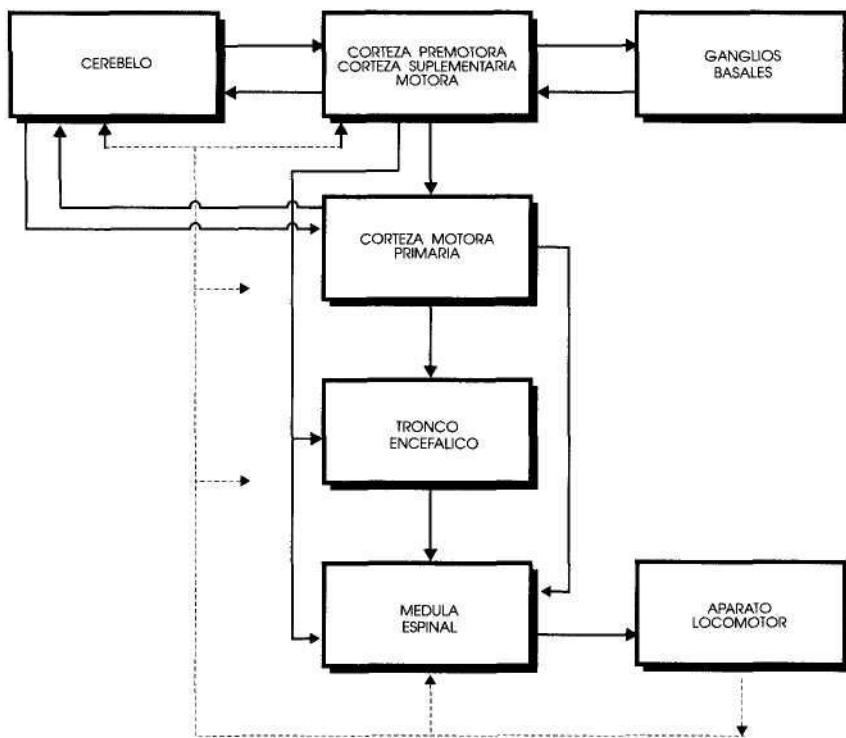
El control del movimiento y de la postura se obtiene mediante el ajuste del grado de contracción de los músculos esqueléticos. Este ajuste es imposible sin *tres informaciones sensoriales básicas*:

- a) *Exterorreceptores*, que proveen al sistema motor con las coordenadas espaciales (ubicación) de los objetos buscados.
- b) *Propioceptores*, que canalizan la información sobre la posición del cuerpo en el espacio, los ángulos de las articulaciones, y la longitud y tensión de los músculos.
- c) *Exteroceptores y propioceptores*, que informan al sistema motor sobre las consecuencias de la acción motora que se efectúa.

Por lo tanto, los *mecanismos motores están directamente vinculados a la función sensorial*, y es así imposible hablar de aspectos motores puros en el movimiento reflejo o voluntario.

El sistema nervioso depende en su función motora de la naturaleza física de los músculos, articulaciones y huesos. Existen *tres limitantes* para la función neuronal motora, derivados de dicha naturaleza física:

- a) La *lenta respuesta muscular* ante la actividad neural. El músculo, que se contrae y relaja lentamente, no refleja con fidelidad la actividad neural, sino que actúa como un filtro. Ante señales neurales cuya frecuencia varía bruscamente, la respuesta muscular es menos fiel para seguir su variación que en el caso en el que las señales neurales varíen suavemente.
- b) La naturaleza de *resorte* del músculo. Es decir, el resultado final del movimiento depende no sólo de la actividad neural sino también de la longitud inicial y carga externa que el músculo soporta (los mecanismos reflejos medulares tienen como función compensar algunas de estas características musculares).



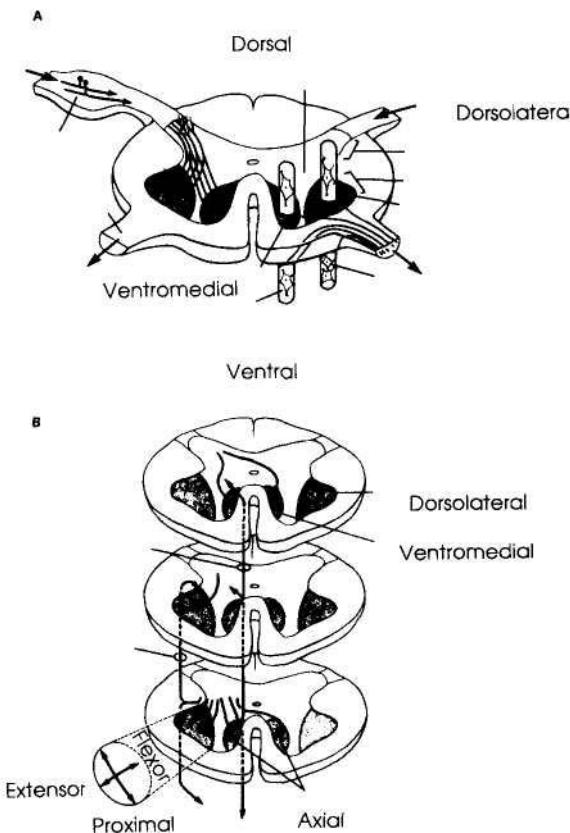
**Figura 8.1** Jerarquía motora somática.

- c) La necesidad de *controlar simultáneamente muchos músculos* que actúan sobre una misma articulación o sobre articulaciones vecinas. En general, no es suficiente la contracción de músculos agonistas, sino que se requiere también la de los antagonistas (relajación o contracción) para producir un movimiento dado.

Las diferentes conductas motoras pueden organizarse en un continuo que va desde las conductas *más automáticas* (reflejos) hasta las *menos automáticas* (movimientos finos de los dedos). Esta organización jerárquica se sistematiza en distintos tipos de circuitos separados que se hallan vinculados entre sí (Fig. 8.1).

En la *organización jerárquica del sistema motor somático* existen tres aspectos que son de importancia para su comprensión fisiológica:

- a) Existe *somatotopía* en los diferentes componentes, es decir, un mapa ordenado de los sistemas musculares controlados en cada uno de los niveles de organización.
- b) Cada nivel jerárquico recibe *información de la periferia*, por lo que en cada nivel la entrada sensorial modifica la expresión de la orden descendente de comando.



**Figura 8.2** Organización de las motoneuronas espinales y sus interneuronas respectivas. A: grupos dorsolateral y ventromedial de motoneuronas. B: las interneuronas vinculadas al sistema ventromedial (inervación de músculos axiales y proximales de miembros) proyectan bilateralmente y hacia otros segmentos medulares; las del sistema dorsolateral, (músculos distales) lo hacen ipsilateralmente. Las neuronas motoras que inervan a los extensores están en posición más ventral que la de los flexores. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

- c) Los niveles superiores tienen la capacidad de controlar o suprimir la información que les llega (*control aferente*).

Además de la organización jerárquica, observamos en el esquema de la Fig. 8.1 que el sistema motor, como ya hemos visto en el caso del sensorial, presenta una *organización en paralelo*. Por ejemplo, la proyección corticoespinal está en paralelo con la corticobulbar, la que a su vez controla grupos neuronales que proyectan a la médula. Esta organización en paralelo no sólo es importante para darle ductilidad a la respuesta motora, sino también para ayudar a la recuperación funcional ante lesiones de alguno de los componentes.

Analizaremos a continuación los distintos componentes de la jerarquía motora esquematizada en la Fig. 8.1.

Al grupo de neuronas que inerva un músculo determinado se le denomina "*pool*" de motoneuronas. Estos conjuntos neuronales ocupan columnas longitudinales que se extienden de 2 a 4 segmentos a lo largo de la médula (Fig. 8.2). Las neuronas y sus dendritas se distribuyen en posición rostrocaudal, y hacen contacto con terminales aferentes primarios originados en el mismo músculo, y que llegan al mismo segmento medular.

Se distinguen dos grupos de motoneuronas:

- a) Ventromedial.
- b) Dorsolateral.

El grupo *ventromedial* de motoneuronas inerva a los músculos *axiales*, mientras que el grupo *dorsolateral* de motoneuronas inerva a los *músculos de los miembros*. En este último conjunto neuronal, los músculos proximales de los miembros se inervan por neuronas ubicadas más ventralmente que los músculos distales. En ambos grupos neuronales, ventromedial y dorsolateral, las motoneuronas que inervan los músculos extensores tienen ubicación más *ventral* que aquéllas que inervan a los *flexores* (Fig. 8.2).

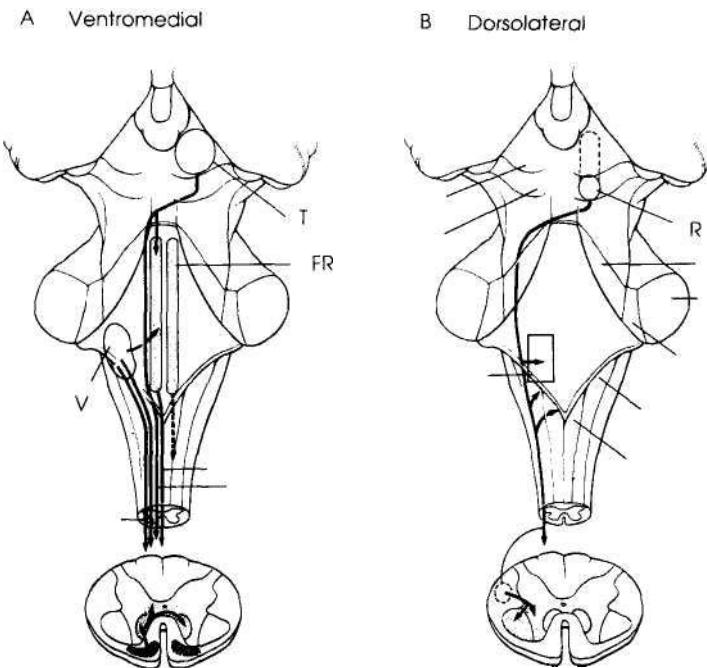
La zona intermedia de la substancia gris comprende *interneuronas*, distribuidas también somatotópicamente. Las más *laterales* proyectan ipsilateralmente sobre el grupo neuronal *dorsolateral*. Las más *mediales* proyectan bilateralmente sobre el grupo neuronal *ventromedial*. Muchas de estas interneuronas tienen axones que proyectan hacia arriba y hacia abajo a través de la substancia blanca, y que terminan en segmentos medulares ubicados a cierta distancia. Las interneuronas mediales en algunos casos presentan axones que recorren la totalidad de la médula espinal (*neuronas propioespinales*). Este hecho, asociado a la *bilateralidad de la proyección del grupo medial* de interneuronas, hace que haya *coordinación rostrocaudal y bilateralidad* para el mantenimiento de la postura.

Las interneuronas reciben proyección ordenada de las distintas clases de fibras aferentes, y participan, como veremos más adelante, en diferentes reflejos. Asimismo reciben proyecciones descendentes de las vías superiores que trataremos a continuación.

## 8.2 PROYECCIONES DEL TRONCO ENCEFÁLICO

Con excepción del haz corticoespinal, todas las vías descendentes hacia la médula espinal se originan en el *tronco encefálico* (o tallo cerebral). Distintos grupos neuronales del tallo cerebral envían proyecciones descendentes a los grupos de motoneuronas o interneuronas que arriba mencionáramos. Según el grupo de motoneuronas que controlan, las *vías descendentes del tronco encefálico* se dividen en:

- *Vías ventromediales*, que terminan en el grupo ventromedial de motoneuronas.



**Figura 8.3** Principales vías descendentes motoras del tronco encefálico. Se muestran la tectoespinal, vestíbuloespinal y reticuloespinal (sistema ventromedial, A), y la rubroespinal (sistema dorsolateral, B). T: tubérculo cuadrigémino superior; FR: formación reticular; V: núcleos vestibulares; R: núcleo rojo, porción magnocelular. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

- *Vías dorsolaterales*, que terminan en el grupo dorsolateral de motoneuronas.

Las *vías ventromediales* influyen sobre las motoneuronas inervantes de músculos *axiales y proximales de los miembros* y son importantes en el mantenimiento del equilibrio y de la postura. Las *vías dorsolaterales* influyen a las motoneuronas que inervan los músculos *distales* y son importantes en la *ejecución de los movimientos finos de los miembros*, como por ejemplo la manipulación de objetos.

Las *vías ventromediales* más importantes son tres:

- a) *Vestíbuloespinal medial y lateral*, participante en el control del equilibrio.
- b) *Tectoespinal*, cuya función es la coordinación de los movimientos oculares con los de la cabeza y cuello en la búsqueda del blanco en el campo visual.
- c) *Reticuloespinal*, participante principalmente en el control del tono muscular.

Los haces vestíbulo y reticuloespiniales son directos y el tectoespinal es cruzado (Fig 8.3).

Existen otras tres vías ventromediales descendentes a partir de:

- a) Locus coeruleus (vía noradrenérgica).
- b) Núcleos del rafe (vía serotoninérgica).
- c) Núcleo intersticial de Cajal.

Las vías ventromediales se caracterizan por la *gran divergencia* en su terminación a nivel del grupo de motoneuronas ventromedial y sus interneuronas, con inclusión de *varios segmentos medulares*.

Las *vías dorsolaterales* están representadas por un único haz: el *haz rubroespinal* (Fig. 8.3). Se origina en el núcleo rojo (porción magnocelular) y cruza la línea media, descendiendo por el cordón dorsolateral opuesto. Esta vía se caracteriza por presentar *poca divergencia*, inervando cada fibra un número reducido de motoneuronas del grupo dorsolateral y sus interneuronas respectivas.

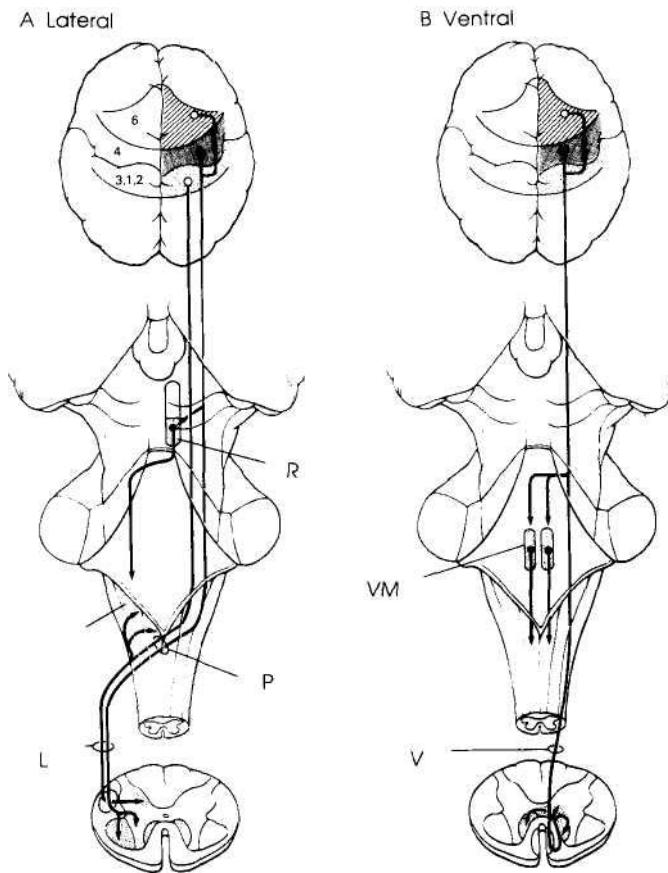
### 8.3 PROYECCIONES DE LA CORTEZA CEREBRAL

Las proyecciones motoras de la corteza cerebral siguen dos rutas principales, originadas ambas en las mismas zonas de la corteza cerebral:

- a) *Haz corticobulbar*: comprende a las fibras que terminan en núcleos motores de los pares craneanos. También se aplica el nombre de "corticobulbar" a las proyecciones corticales que terminan en núcleos del tronco del encéfalo (p. ej., los de las vías ventromedial y dorsolateral, los núcleos de Goll y Burdach, o los núcleos pontinos de proyección al cerebelo).
- b) *Haz corticoespinal*: comprende las fibras que terminan en grupos neuronales de la médula espinal. En el bulbo forma las pirámides, de ahí que se le denomine también *haz piramidal*. Hay una cierta cantidad de colaterales de las fibras del haz corticoespinal que inervan los núcleos del tallo encefálico mientras cursan en su vía descendente hacia la médula espinal (Fig. 8.4).

Los haces corticobulbar y corticoespinal provienen no sólo de la *corteza motora primaria*, sino también de la *corteza premotora* y de la *corteza somatosensorial primaria*, según el siguiente ordenamiento:

- a) La corteza motora primaria (área 4) contribuye con un 30% de las fibras del haz corticoespinal.
- b) La corteza premotora (área 6) contribuye con un 30% de las fibras del haz corticoespinal.
- c) La corteza somatosensorial (áreas 3, 2 y 1) contribuye con un 40% de las fibras del haz corticoespinal (Fig. 8.4).



**Figura 8.4** Vías corticoespinales. A: haz corticoespinal lateral o cruzado (L), originado en las áreas 4, 3-2-1 y 6 de la corteza cerebral. R: núcleo rojo, porción magnocelular; P: decusación de las pirámides. B: haz corticoespinal ventral (V) o directo, originado en las áreas 4 y 6 de la corteza cerebral; VM: vías ventromediales del tallo encefálico. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

Así como el haz *corticoespinal* termina en *motoneuronas y neuronas sensoriales espinales*, el haz *corticobulbar* termina tanto en los núcleos *motores* como *sensitivos de los pares craneanos*. La proyección corticobulbar al núcleo motor del trigémino es bilateral, mientras que la del facial es de predominancia contralateral. Como resultado, las lesiones unilaterales del haz corticobulbar producen hemiparesia contralateral de la mitad inferior de la cara.

Filogenéticamente, las vías corticoespinal y corticobulbar son de aparición reciente, presentándose sólo en los mamíferos. En los mamíferos más primitivos, la proyección es exclusivamente hacia los núcleos sensitivos de los pares craneanos y al asta posterior, superponiéndose exactamente las zonas somatosensorial y mo-

tora primarias de la corteza cerebral. En el curso de la evolución, las terminaciones se hacen más ventrales, hacia neuronas motoras, apareciendo primero las conexiones directas con el grupo de motoneuronas dorsolateral (control de los movimientos distales), y luego con el ventromedial. En los primates más desarrollados y en el hombre, las proyecciones corticales inervan también a los grupos interneuronales ventrales y mediales.

A nivel de la decusación de las pirámides, una parte de las fibras del haz corticoespinal se cruza y descende por el cordón dorsolateral opuesto (*haz corticoespinal lateral*). La parte no cruzada descende por el cordón anterior homolateral (*haz corticoespinal ventral*) (Fig. 8.4).

El *haz corticoespinal ventral* termina bilateralmente sobre los mismos grupos de motoneuronas a los que proyectan las vías ventromediales del tronco del encéfalo, es decir, sobre las motoneuronas que inervan a los *músculos axiales y proximales de los miembros y sus interneuronas respectivas*. Esta proyección proviene del *área premotora* (área 6) y de la zona del *área motora primaria* (área 4) que controla a los músculos axiales.

El *haz corticoespinal lateral* termina sobre:

- a) Los mismos grupos de motoneuronas controladas por las vías dorsolaterales del tronco encefálico (*haz rubroespinal*), es decir, las *motoneuronas que inervan a los músculos distales y sus interneuronas respectivas*.
- b) Sobre el *asta posterior*. La porción que inerva las motoneuronas dorsolaterales proviene del *área 4* y, en menor proporción, del *área 6* contralaterales. La porción que inerva las astas posteriores (y a los núcleos de la columna dorsal) deriva de la corteza *somatosensorial contralateral* (área 3,2,1) (Fig. 8.4).

#### **8.4 EFECTO DE LA LESIÓN DE LAS VÍAS MOTORAS**

Puede apreciarse la especialización funcional de las vías motoras ventromediales y dorsolaterales mediante el estudio de las secuelas que se producen ante lesiones experimentales o clínicas de cada una de éstas. Reiteramos nuevamente el esquema básico:

- a) Tanto el *haz corticoespinal lateral* como las vías descendentes dorsolaterales del tronco encefálico controlan a los músculos distales de los miembros.
- b) Tanto el *haz corticoespinal ventral* como las vías descendentes ventromediales del tronco encefálico controlan a los músculos proximales y axiales.

Es decir, la lesión exclusiva del *haz corticoespinal*, obtenida en experimentos en monos por sección de las pirámides bulbares, es compensada por vías del tron-

co encefálico. Existe, sin embargo, un déficit que se instala irreversiblemente en el animal lesionado en el haz corticoespinal: *la pérdida del fraccionamiento de movimientos*. Se entiende por fraccionamiento de movimientos a la ejecución de movimientos independientes de grupos musculares aislados del extremo de los miembros, especialmente del superior. Esta es una propiedad fundamental de la manipulación fina y depende de la presencia de conexiones corticoespinales intactas.

El mono lesionado en ambas pirámides, o en la corteza motora primaria, puede caminar, trepar y balancearse sin dificultad. Sin embargo, si se le estimula para que realice movimientos finos de prensión con sus manos, utilizará la mano "in toto", es decir, a modo de pala.

En cambio, en monos en los que las lesiones interrumpen las vías ventromediales con inclusión del haz corticoespinal ventral, existe imposibilidad para caminar, mantener el equilibrio o trepar. En este caso se pierde el control del grupo ventromedial de motoneuronas implicados en la postura y el equilibrio.

En clínica, la sintomatología originada por la lesión del sistema corticoespinal (comúnmente por oclusión de la arteria cerebral media o vertebral, por tumores, por traumatismos o durante enfermedades desmielinizantes) se acompaña de signos:

- a) *Negativos* (como consecuencia del déficit). Son ejemplos la pérdida del movimiento del hemicuerpo contralateral y la pérdida del fraccionamiento de movimientos.
- b) *Positivos* (por supresión del estímulo inhibitorio de estructuras centrales). Son ejemplos la hiperreflexia, la aparición de reflejos anómalos y la espasticidad.

Se denominó "síndrome piramidal" a los distintos signos clínicos, positivos y negativos, mencionados, pues se les suponía derivados de una única lesión: la del haz corticoespinal. Sin embargo, hoy se sabe por los estudios en monos arriba mencionados que la sección exclusiva del haz corticoespinal a nivel de las pirámides produce hipotonía muscular en lugar de espasticidad. La espasticidad surge del daño asociado del componente corticobulbar o de las vías motoras ventromediales del tronco encefálico.

## 8.5 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Identificar cuatro posibles acciones del sistema nervioso en respuesta a un estímulo sensorial.
- Enumerar cuatro niveles jerárquicos en que se organiza el sistema motor.
- Nombrar un ejemplo de cada uno de los siguientes tipos de movimientos, clasificados según: (a) participación de la voluntad; (b) grupo muscular

- predominante; (c) utilización de la información sensorial; (d) marco de referencia.
- Identificar tres informaciones sensoriales necesarias para el movimiento voluntario.
  - Nombrar tres limitantes de la función neuronal motora derivados de la naturaleza física de músculos, huesos y articulaciones.
  - Ubicar en un gráfico: (a) las relaciones jerárquicas entre la corteza motora primaria, secundaria y suplementaria motora, cerebelo, ganglios basales, tronco encefálico, médula espinal y músculos; (b) indicar tres propiedades de esta organización jerárquica; (c) indicar un ejemplo de procesado en paralelo en el sistema motor.
  - Definir "pool" de motoneuronas.
  - Representar en un gráfico la distribución de motoneuronas y sus interneuronas respectivas en un corte medular. Señalar las relaciones ipsi y contralaterales de las interneuronas.
  - En el gráfico anterior ubicar dos neuronas propioespinales.
  - Nombrar cuatro vías ventromediales del tallo encefálico y un dorsolateral, atribuyendo una función fisiológica a cada una de ellas, y señalando cuáles de ellas son cruzadas y cuáles directas.
  - Mencionar dos similitudes y dos diferencias entre los haces corticobulbar y corticoespinal.
  - Señalar, ordenando por importancia relativa (número de fibras), tres sitios de origen del haz corticoespinal y su destino en la médula espinal.
  - Identificar dos consecuencias de la sección experimental del haz corticoespinal cruzado a nivel de las pirámides bulbares en el mono, y mencionar dos diferencias con el síndrome piramidal observable en clínica.
  - Identificar dos consecuencias de la lesión experimental del haz corticoespinal ventral o de las vías ventromediales.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Brooks, V.B. *The Neural Basis of Motor Control*, Oxford University Press, N.York, 1986.  
Loeb, G.E. Hard lessons in motor control from the mammalian spinal cord. *Trends in Neurosciences*. 1987,10: 108.  
Rothwell, J.C. *Control of Human Voluntary Movement*, Croom Helm, Londres, 1987.  
Wolpaw, J.R.; Carp. J.S. Memory traces in spinal cord. *Trends in Neurosciences*. 1990, 13: 137.



# *Médula espinal y reflejos musculares.*

## *Tono muscular*

### **9.1 ORGANIZACIÓN DE LA UNION NEUROMUSCULAR**

Hemos tratado en el Capítulo 7 los aspectos bioquímicos y fisiológicos de la contracción muscular. A continuación analizaremos cómo se organizan funcionalmente las fibras musculares esqueléticas y sus fibras nerviosas inervantes.

De acuerdo con las propiedades bioquímicas se distinguen *dos tipos de fibras musculares*:

- a) *Fibras rápidas*, de gran fuerza contráctil y alta velocidad de contracción, baja concentración de mioglobina ("fibras pálidas"), pobre vascularización y escaso número de mitocondrias. Como predomina la glucólisis anaeróbica, presentan rápida fatiga (ver Capítulo 7).
- b) *Fibras lentas*, de contracción y relajación lentas, poca fuerza, alta concentración de mioglobulina ("fibras rojas") y gran vascularización. Por su alto número de mitocondrias presenta un metabolismo oxidativo elevado. Las fibras lentas son poco fatigables.

En la Fig. 9.1 se representa la contracción de distintos músculos con predominio de uno u otro tipo de fibras. Los músculos especializados en la actividad sos-

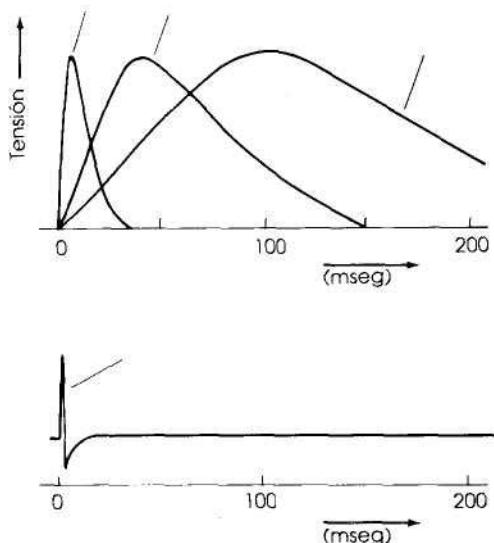
tenida, como el soleo, tienen predominio de fibras lentas. Aquellos especializados en actividad intensa de corta duración, como los músculos oculares, presentan predominio de fibras rápidas.

Se define como *unidad motora* al conjunto de fibras musculares inervadas por una única motoneurona de tipo  $\alpha$ , como veremos más adelante. Estas unidades motoras están ampliamente entremezcladas y distribuidas a lo largo del músculo, por lo que se produce una tensión muscular homogénea aun con la activación de unas pocas motoneuronas  $\alpha$  del "pool" respectivo.

El número de fibras musculares inervadas por una neurona varía. Este valor, llamado *relación de inervación*, indica el tipo de movimiento en que participa el músculo. En los movimientos graduados, finos, delicados, los músculos participantes tienen una baja relación de inervación, lo que les permite un control más graduado de la fuerza contráctil. El término *relación de inervación* es en el sistema motor homólogo al de *campo periférico* en el sistema sensorial: cuanto más pequeño es, mayor será la precisión lograda (sea la contracción muscular o la percepción sensorial).

Existe un importante correlato funcional entre el tipo de actividad de la motoneurona  $\alpha$  y las fibras musculares que inerva. Las fibras musculares rápidas están inervadas por *motoneuronas a grandes*, que descargan a alta frecuencia (30-60 espigas/seg) y conducen a alta velocidad. Las fibras musculares lentas están inervadas por *motoneuronas a pequeñas*, que descargan a baja frecuencia (10-20 espigas/seg) y conducen a menor velocidad.

Existen así *unidades motoras rápidas* y *unidades motoras lentas*. Este es un ejemplo de interacción entre las neuronas y las células que ellas inervan. El fenómeno observado depende primordialmente del tipo de neurona, y no de la fibra



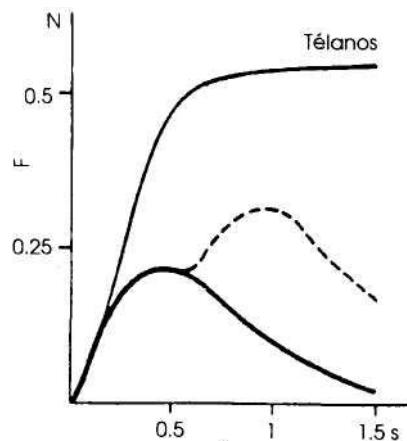
**Figura 9.1** Ante un mismo tipo de potencial de acción en la motoneurona, las fibras musculares rápidas y lentas muestran tipos distintos de respuesta contráctil. De izquierda a derecha, músculo recto interno del ojo (rápido), gastrocnemio (intermedio), soleo (lento).

muscular, ya que fibras musculares lentas reinervadas por motoneuronas rápidas, cambian de lentas a rápidas.

La contracción muscular, y por lo tanto la fuerza muscular, puede graduarse por dos mecanismos (no mutuamente excluyentes):

- *Reclutamiento de mayor número de unidades motoras*, que se efectúa según el "*principio del tamaño*": las motoneuronas de soma más pequeño tienen el umbral más bajo y se reclutan primero. Esta particularidad se debe a que, para un número semejante de terminales sinápticos sobre motoneuronas grandes y pequeñas, la posibilidad de *suma espacial de potenciales electrotónicos* es mayor cuando el volumen de la neurona es menor. Nótese que este hecho no contradice lo expresado en el Capítulo 2 acerca de que los axones de mayor diámetro tienen un umbral más bajo para la estimulación que los de menor diámetro; en este caso, se trata de un flujo de corriente que atraviesa el axoplasma, de menor resistencia en los más gruesos. Como hemos mencionado, las *motoneuronas a de mayor tamaño* inervan fibras musculares de *tipo rápido*, que desarrollan *mayor fuerza de contracción*. Por lo tanto, a medida que aumenta el reclutamiento, el incremento en la fuerza por unidad de cambio de longitud será mayor.
- *Aumento de la frecuencia de descarga de las motoneuronas*. Cuando esta frecuencia supera el tiempo de relajación del músculo, se produce una contracción permanente, o *tétanos*, de tipo incompleto (con oscilaciones), o completo, dependiendo de la frecuencia de la descarga neuronal (Fig. 9.2).

Es decir, el músculo no traduce en relación 1:1 la frecuencia de descarga de las motoneuronas y actúa como *filtro*. La contracción muscular es de una duración de 10-100 msec, mientras que el potencial de acción dura aproximadamente 1 msec. Esta propiedad muscular se denomina, por su símil electrónico, "*filtro de baja*" y tiene dos consecuencias:



**Figura 9.2** Sumación (punteado) y fusión (tétanos) de contracciones musculares en función de la estimulación neural repetida.

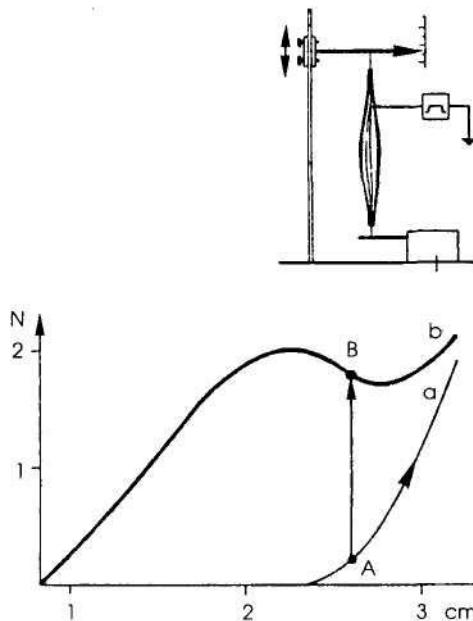
- a) El músculo sólo reproduce fielmente variaciones lentas de señales neurales.
- b) Para obtenerse contracción rápida alternante de una frecuencia, por ejemplo 2/seg, deben utilizarse tanto grupos musculares agonistas como antagonistas.

Existen dos tipos de contracción muscular:

- a) La *contracción isométrica*, donde la longitud muscular no cambia.
- b) La *contracción isotónica*, en la que sí se produce acortamiento muscular.

El acortamiento muscular depende no sólo de la activación neural sino también de otros dos factores:

- a) La *longitud inicial del músculo*.
- b) Las *fuerzas que se oponen al cambio de longitud*.



**Figura 9.3** Relación entre fuerza (ordenada) y longitud (abscisa) en el músculo esquelético, a) curva de tensión pasiva; b) curva isométrica. La fuerza total generada con un estiramiento predeterminado (p.ej., en B) está compuesta por la suma de la tensión pasiva A y la fuerza activa contráctil, B-A. En la parte superior se muestra un diagrama del aparato empleado en el experimento isométrico. Con el dispositivo de ajuste se varía la longitud del músculo.

En la Fig. 9.3 se representa la fuerza desarrollada en función de la *longitud inicial del músculo*, resultado de las propiedades de resorte del mismo. El músculo no ofrece resistencia hasta el momento en que comienza a actuar como resorte (resistencia pasiva). El ejemplo de la Fig. 9.3 también ilustra el hecho de que existe una longitud óptima para el desarrollo de la máxima tensión muscular.

El mantenimiento del punto de equilibrio de una articulación, y por lo tanto la posición articular óptima, depende tanto de las propiedades musculares pasivas de resorte como de la capacidad activa de contracción muscular. Para fijar el ángulo de la articulación en el cual la tensión muscular iguala la fuerza externa (*punto de equilibrio*) existen dos estrategias:

- a) La *contracción* de los *músculos agonistas* y la *relajación* de los *antagonistas*.
- b) La *co-contracción agonista-antagonista*.

Si bien el mecanismo de co-contracción es menos eficiente, ya que implica la contracción de grupos musculares antagonicos y gasto mayor de energía, ella da mayor estabilidad a la articulación ante un obstáculo imprevisto en el que cambian las fuerzas o cargas externas. En el caso de la contracción de agonistas y relajación de antagonistas, se requiere el conocimiento preciso de la carga y fuerzas.

Un movimiento ensayado por primera vez implica, en general, el mecanismo de *co-contracción*. Cuando ya se ha adquirido familiaridad con las cargas a enfrentar, se pasa al mecanismo de mayor eficiencia energética, *contracción de agonistas con relajación de antagonistas*.

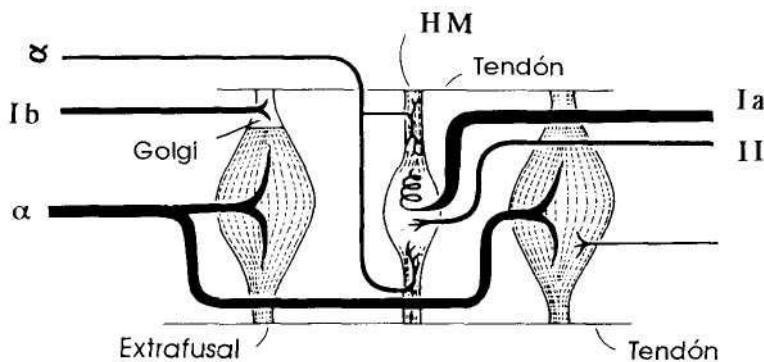
## 9.2 RECEPTORES MUSCULARES

Tanto los músculos como las articulaciones contienen receptores que envían al SNC información sobre:

- a) *Tensión*.
- b) *Longitud*.
- c) *Presión*.
- d) *Nocicepción*.

Dos de estos receptores musculares tienen especial significado para la actividad contráctil. Ellos son el *huso muscular* y el *órgano tendinoso de Golgi* (Fig. 9.4). El huso muscular está en paralelo con las fibras musculares y provee información sobre la *longitud* del músculo. El *órgano tendinoso* está en serie con las fibras musculares y provee información sobre la *tensión* del músculo.

Los *husos musculares* se hallan distribuidos entre las fibras musculares en el músculo esquelético. Consisten en fibras musculares especiales y terminaciones nerviosas sensoriales y motoras. Las fibras musculares especiales, llamadas *intrafusales*, no contribuyen a la fuerza contráctil del músculo, sino que regulan la ex-



**Figura 9.4** El huso muscular (HM) está en paralelo con las fibras extrafusales. El órgano tendinoso de Golgi está en serie con las fibras extrafusales. Los aferentes del huso muscular (Ia y II) y del órgano tendinoso (Ib) informan sobre longitud y tensión muscular respectivamente. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

citabilidad de *las fibras nerviosas sensoriales (afferentes)* (prolongaciones periféricas de neuronas sensoriales primarias ubicadas en los ganglios dorsales), a través de la deformación mecánica de la superficie receptora de estas fibras.

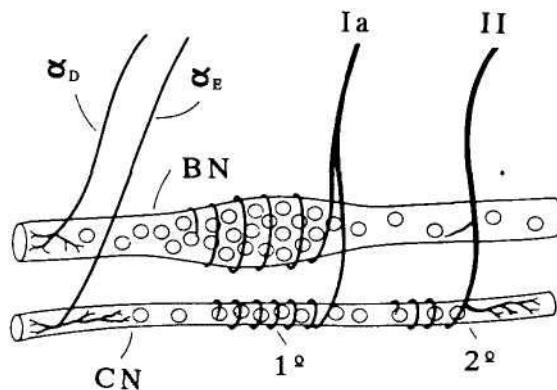
Las fibras intrafusales reciben inervación motora de un grupo de motoneuronas pequeñas, llamadas *motoneuronas  $\gamma$* , que se ubican en el "pool" de motoneuronas del asta anterior que inervan a dicho músculo. A las fibras musculares que dan fuerza contráctil al músculo, y que se encuentran fuera del huso muscular, se las denomina fibras extrafusales. Las fibras extrafusales están inervadas por un grupo de motoneuronas grandes (motoneuronas  $\alpha$ ) ubicadas en el "pool" de motoneuronas correspondiente. Existe también un tercer tipo de inervación muscular, llamado  $\beta$  o *esqueletofusimotora*, que inerva tanto a las fibras musculares intra como extrafusales; su función no está aún aclarada.

Los *husos musculares* contienen dos tipos de fibras musculares intrafusales, diferenciables por la forma de distribución de los núcleos celulares :

- En bolsa nuclear.*
- En cadena nuclear* (Fig. 9.5).

Existen dos tipos de terminales aferentes (sensoriales) en el huso muscular:

- Terminaciones primarias (fibras nerviosas tipo Ia)*, que inervan cada fibra intrafusal, sea en cadena o en saco nuclear, formando una espiral alrededor de la fibra.
- Terminaciones secundarias (fibras nerviosas tipo II)*, que inervan predominantemente a las fibras de cadena nuclear (Fig. 9.5).



**Figura 9.5** Estructura del huso muscular. La fibra en bolsa nuclear (BN) recibe inervación eferente gamma (llamada dinámica, y D, por el tipo de respuesta mediada por la fibra) y aferente Ia, que en parte también inerva la fibra en cadena nuclear (CN). Las terminaciones Ia son llamadas primarias (1<sup>º</sup>). A la inervación gamma de la fibra en cadena nuclear se la llama estática, y E-. Las fibras aferentes II forman las terminaciones secundarias (2<sup>º</sup>). (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

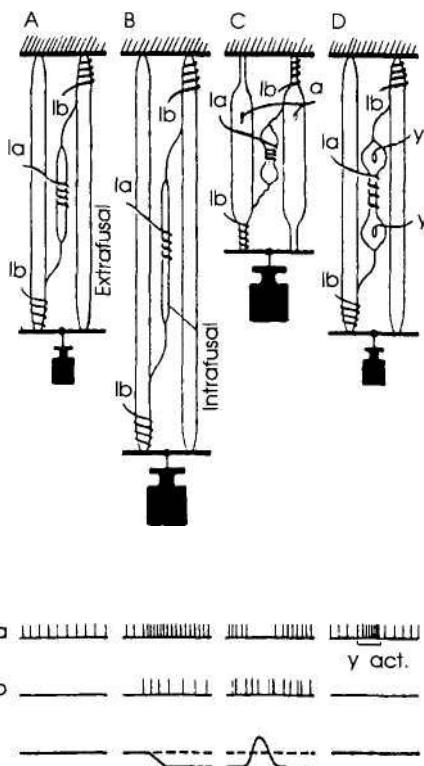
Ambos tipos de fibras sensoriales *descargan cuando el músculo es estirado*.

Los órganos tendinosos de Golgi son estructuras capsulares presentes en los tendones, que se conectan en serie con 15-20 fibras extrafusales. No tienen, a diferencia de los husos musculares, inervación eferente o motora, pero sí presentan una *rica inervación sensorial por fibras de tipo Ib*, que *descargan tanto cuando el músculo se contrae como cuando es estirado*.

Como puede apreciarse en la Fig. 9.6, al registrar la actividad eléctrica de las fibras aferentes del huso muscular y del órgano tendinoso, se observa que:

- a) En reposo, sólo descarga el *huso muscular*.
- b) Ambos receptores, *huso muscular y órgano tendinoso*, descargan ante el estiramiento muscular.
- c) Sólo el *órgano tendinoso* descarga en la contracción muscular.

Estas particularidades de descarga de los receptores se deben a la disposición *en paralelo* (huso muscular) o *en serie* (órgano tendinoso) de cada uno de los receptores mencionados. Durante la contracción muscular, el huso aumenta su longitud relativa en relación a las fibras musculares extrafusales contraídas, y por consiguiente se pliega, dejando de descargar. Nótese que el órgano tendinoso descarga más intensamente cuando se contrae el músculo que cuando se le estira (Fig. 9.6).

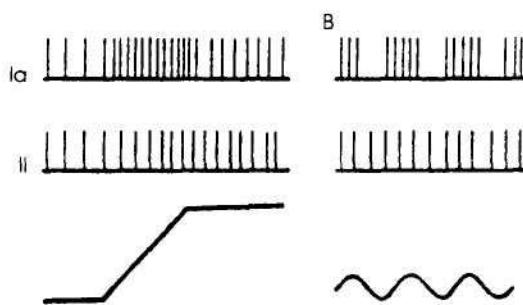


**Figura 9.6** Esquema de diversas posiciones y tipos de descargas en aferentes primarios del huso muscular (Ia) y del órgano tendinoso (Ib). En reposo (A) no hay descarga de Ib. El estiramiento pasivo (B) aumenta la descarga de Ia y produce descarga en Ib. En la contracción isotónica (C) desaparece la descarga Ia porque se pliega el huso. Si se contrae sólo la fibra intrafusal (D) por activación gamma ( $\gamma$  act.) la fibra Ia, descarga mientras dura la contracción intrafusal. L: longitud muscular.

Existe también una respuesta diferencial de las terminaciones sensoriales primarias y secundarias del huso muscular ante cambios en la longitud muscular (Fig. 9.7):

- Las terminaciones primarias (Ia) son sensibles tanto a la *velocidad de estiramiento* del músculo (respuesta *dinámica*) como a la *longitud final* de éste (respuesta *estática*). Predomina la respuesta dinámica.
- Las terminaciones secundarias son sensibles *sólo a la longitud* (respuesta *estática*). Por lo tanto, no distinguen cambios fáscicos en la contracción muscular.

Ambas respuestas, dinámica y estática, del huso muscular están bajo el control de las motoneuronas y, ya que al estimularse la contracción de las fibras intrafusales, se aumenta su sensibilidad. Se distinguen así dos tipos de motoneuronas  $\gamma$ , es-



**Figura 9.7** La Ia (terminación primaria) muestra una respuesta dinámica, tanto ante un estiramiento progresivo (A) como ante un estiramiento oscilatorio (B). La respuesta de II (terminación secundaria) es siempre estática.

táticas y dinámicas, según inerven fibras de cadena nuclear o de bolsa nuclear, respectivamente (Fig. 9.5).

Una importante función del sistema de motoneuronas  $\gamma$  es permitir al huso muscular un amplio rango de sensibilidad ante cambios de la longitud del músculo, mediante la mayor o menor contracción de las fibras intrafusales (Fig. 9.6). La activación simultánea de motoneuronas  $\alpha$  y  $\gamma$  tiene como finalidad que el huso muscular siga cumpliendo su función de receptor, proveyendo información estática y dinámica sobre la longitud muscular. Esto sería imposible si sólo hubiera contracción extrafusal por estimulación exclusivamente  $\alpha$ , ya que el huso muscular se plegaría y dejaría de descargar.

Tanto las motoneuronas  $\alpha$  como las  $\gamma$  de un mismo "pool" están bajo el control de las diversas vías descendentes motoras que hemos mencionado en el Capítulo 8.

### 9.3 REFLEJO MIOTÁTICO

Los reflejos constituyen los *actos conductuales más simples*. Son respuestas automáticas desencadenadas por estimulación sensorial a nivel de los intero-, extero- o propioceptores. En la médula espinal se observan:

- Arcos reflejos monosinápticos*, compuestos por las neuronas sensorial y motora y la sinapsis que las conecta.
- Arcos reflejos polisinápticos*, en los que un circuito de interneuronas se interpone entre las neuronas sensorial y motora o preganglionar autonómica.

El reflejo de estiramiento o miotáxico es el *único tipo de reflejo monosináptico* presente en el hombre. El resto de los reflejos es de tipo polisináptico.

Analizaremos en orden sucesivo los diferentes reflejos medulares de relevancia en la función motora. Inicialmente nos referiremos a los reflejos originados en el

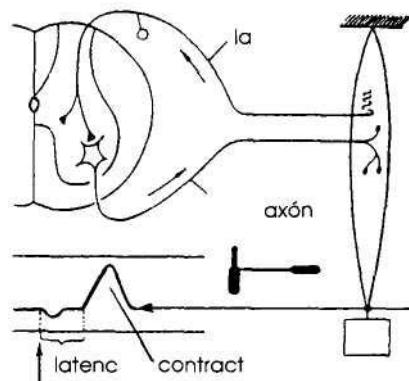
músculo, cuya función es la corrección rápida y automática de la actividad de las motoneuronas, requisito necesario para que los centros superiores cerebrales integren conductas motoras más complejas.

Una preparación experimental fundamental para el estudio de estos reflejos ha sido la del *gato descerebrado* por sección quirúrgica entre los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores, introducida por Charles Sherrington a comienzos de este siglo. En estos animales se observa un cuadro llamado "rigidez de descebración" (aun cuando no es estrictamente "rigidez", como veremos más adelante), consistente en un marcado incremento de la actividad extensora de los cuatro miembros junto con hiperreflexia.

Es necesario definir aquí a qué se denomina, en términos fisiológicos, extensor y flexor. Un *músculo extensor fisiológico* es aquel que se opone a la fuerza de la gravedad. Por el contrario, un *músculo flexor fisiológico*, es aquel cuya contracción favorece la acción de la gravedad. Nótese que no siempre existe homología entre la denominación anatómica y fisiológica de flexores y extensores.

La Fig. 9.8 ilustra el circuito neuronal del *reflejo miotáctico* o de estiramiento. Existen dos componentes en el reflejo miotáctico, el componente *fásico* y el componente *tónico*.

El *componente fásico* del reflejo miotáctico se revela en las maniobras clínicas de toma de reflejos. Ante un estiramiento repentino del músculo (p. ej., al golpear su tendón, como en el reflejo rotuliano), el huso muscular, un receptor sensible a la elongación muscular, se estimula y, a través de los aferentes primarios la, activa motoneuronas *a* del mismo músculo, con la contracción de las fibras extrafusales correspondientes. Las fibras la, a través de interneuronas, producen otros

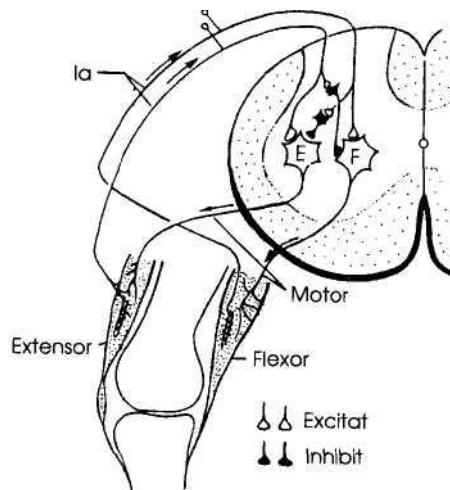


**Figura 9.8** Arco del reflejo de estiramiento o miotáctico. El golpe del martillo produce estiramiento del músculo y es detectado por una deflexión hacia abajo inmediata y transitoria, seguida por un período de latencia y la contracción muscular. La latencia implica la velocidad de conducción en la fibra aferente la, el retardo sináptico (0,5 mseg) y la velocidad de conducción en la motoneurona *a*

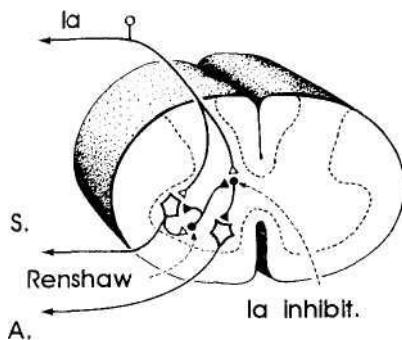
dos fenómenos que contribuyen al reflejo muscular, la inhibición de músculos antagonistas y la contracción de músculos agonistas.

El *componente tónico* del reflejo miotáctico constituye la base del *tono muscular*. Si se seccionan las aferencias sensoriales de un músculo se induce flaccidez muscular, ya que desaparece el tono dado por la actividad tónica del reflejo miotáctico.

En el gato descerebrado se verifica un aumento de ambos componentes, fásico y tónico, del reflejo miotáctico. Veremos en el Capítulo 10 las estructuras centrales participantes en esta hipertonia e hiperreflexia.



**Figura 9.9** Vías de reflejo de estiramiento y de la inhibición recíproca antagonista. Nótese que esta última es siempre disináptica.



**Figura 9.10** La célula de Renshaw inhibe recurrentemente a la motoneurona sinergista (S) e inhibe la activación dada por fibras Ia de la interneurona inhibitoria del antagonista (A). La célula de Renshaw proyecta también al sitio de origen del haz espinocerebeloso ventral. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

Son tres las características fundamentales de los circuitos neuronales participantes en el *reflejo miotáctico* (Fig. 9.9 y 9.10):

- Las *fibras la* hacen contacto directo *monosináptico excitatorio* con las *motoneuronas* que inervan al mismo músculo, sea flexor o extensor. Se verifica también aquí el principio de divergencia (Capítulo 3): cada fibra *la* hace contacto con la mayoría de las motoneuronas del "pool" muscular.
- Las *fibras Ia* hacen contacto *monosináptico excitatorio* con *interneuronas inhibitorias* que a su vez inhiben a las motoneuronas de los músculos antagonistas. A este fenómeno se le llama *inervación reciproca*, y tiene como objetivo amplificar el resultado mecánico (muscular) del reflejo.
- Otra interneurona inhibitoria de importancia cuya función es activada por la motoneurona *a* es la *célula de Renshaw* (Fig. 9.10). La célula de Renshaw, que ya mencionáramos en el Capítulo 3, desempeña las siguientes funciones:
  - a) Es responsable de la inhibición recurrente de la motoneurona *α* de la cual recibe sinapsis, y de las motoneuronas circundantes, lo que ayuda a limitar temporalmente la activación de la motoneurona *α* (enfocado temporal, ver Capítulo 3) y a aumentar el contraste "centro-periferia" (enfocado espacial, ver Capítulo 3) pues inhibe más fácilmente a las motoneuronas *α* circundantes que a la central fuertemente activada.
  - b) Inhibe a la interneurona inhibitoria estimulada por la fibra *Ia*, con lo que se desinhibe el músculo antagonista.
  - c) Proyecta al sitio de origen del haz espinocerebeloso ventral, cuya función analizaremos en los Capítulos 10 y 11.

Además de los sitios de terminación de las *fibras la* señalados en las Fig. 9.8, 9.9 y 9.10, estas fibras aferentes activan también diversas *vías polisinápticas*. En muchos casos, estas vías tienen influencias excitatorias y, en otros, inhibitorias del reflejo miotáctico. Una de estas proyecciones, sitio de origen del haz espinocerebeloso dorsal, será analizada en los Capítulos 10 y 11.

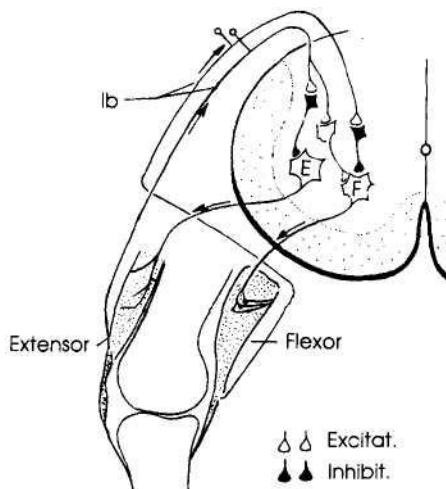
Respecto a la función de las *fibras aferentes II*, provenientes de las terminaciones secundarias del huso muscular, se ha determinado recientemente que hacen también contacto monosináptico con las motoneuronas *α* del mismo "pool". Es decir, estas conexiones son semejantes a las de las fibras *la*; sin embargo, la participación de las fibras aferentes *II* en el reflejo miotáctico es de menor importancia.

En los diversos circuitos reflejos que hemos mencionado el neurotrasmisor excitatorio es el *glutamato* y los neurotransmisores inhibitorios son el *GABA* o la *glicina*.

## 9.4 REFLEJO TENDINOSO

Las *fibras aferentes Ib*, originadas en el órgano tendinoso, fueron inicialmente demostradas como mediadoras de un reflejo cuyo resultado es el opuesto al del re-

flejo miotáctico. La activación intensa de estas fibras nerviosas produce la relajación del músculo y de sus agonistas, y la simultánea contracción de los músculos antagonistas. Esta es la razón por la que se llamó a este reflejo *miotáctico inverso*, término que sólo refleja parcialmente su función.



**Figura 9.11** Arco del reflejo tendinoso. Nótese que las conexiones de Ib son siempre a través de interneuronas y que las conexiones inhibitorias son más fuertes sobre las motoneuronas extensoras.

Las conexiones del reflejo tendinoso están esquematizadas en la Fig. 9.11. Pueden verificarse tres hechos fundamentales en relación con las conexiones centrales de las fibras Ib:

- Todas las *conexiones de Ib* se hacen a través de *interneuronas*, sean inhibitorias o excitatorias.
- Las conexiones *inhibitorias de Ib* son más fuertes sobre los sistemas de interneuronas que controlan a las motoneuronas a de los *extensores* que sobre las interneuronas que controlan las motoneuronas de los *flexores*.
- Las *conexiones de Ib* se distribuyen a través de *mayor número de segmentos medulares* que las de la.

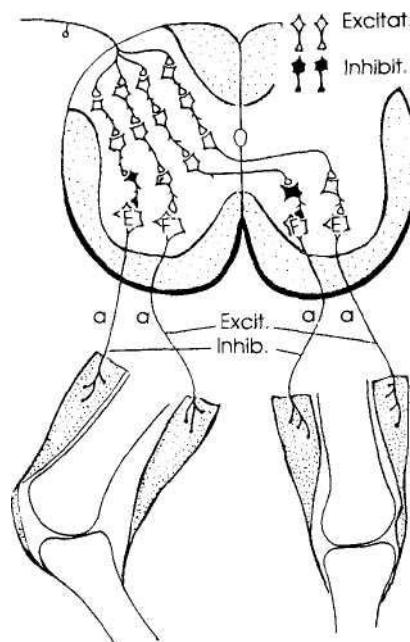
Estudios más recientes han indicado una función más amplia del reflejo tendinoso. El *reflejo tendinoso* es la expresión de un sistema especializado en la medición de la *tensión muscular*, mientras que el reflejo miotáctico lo es de un sistema tendiente a la medición de la *longitud muscular*. Es por esta razón por la que el término "miotáctico inverso" no expresa con precisión la naturaleza del reflejo tendinoso, ya que su función no es meramente el oponerse a la acción del reflejo miotáctico. Trataremos con más detalle este tema en el punto 9.7.

## 9.5 REFLEJO DE FLEXIÓN

Hemos señalado que las fibras aferentes II provenientes del huso muscular participan de un modo minoritario en el reflejo miotáctico. Existe una *segunda población de fibras aferentes de tipo II*, proveniente de terminaciones nerviosas libres (*nociceptoras*) del músculo y articulaciones, y con fuerte actividad inductora del reflejo polisináptico llamado reflejo de flexión. Asimismo, fibras aferentes de tipo *///* y *IV* (o sea, A  $\delta$  y C), provenientes de *nociceptores musculares y cutáneos*, también median este reflejo.

El hecho fundamental de que el *reflejo deflexión* se origina a partir de los nociceptores cutáneos y musculares se evidencia en el gato descerebrado. Una estimulación dolorosa de intensidad en aumento en dicha preparación produce, sucesivamente:

- Flexión del miembro estimulado.
- Flexión del miembro estimulado y extensión del opuesto.
- Flexión del miembro estimulado y movimientos de marcha con los restantes. El animal "huye" de la agresión, de ahí que se le llame también "reflejo de retirada".



**Figura 9.12** Reflejo de flexión. La conectividad intrasegmentaria de la aferencia nociceptiva produce a través de las interneuronas, flexión ipsilateral y extensión contralateral (E: extensores, F: flexores).

Los circuitos neuronales del reflejo de flexión están representados en la Fig. 9.12. Son *polisinápticos* y comprenden *interneuronas* que proyectan *ipsi-* y *bilateralmente* en la médula espinal. Existe una relación topográfica precisa entre el sitio de aplicación del estímulo doloroso y la respuesta obtenida; a este fenómeno se le denomina de forma general, "signo local" del reflejo.

## 9.6 SISTEMAS DE CONTROL

Los reflejos musculares que hemos estudiado en este capítulo son ejemplos de *sistemas de regulación fisiológica*. Su función primordial es el mantenimiento de la *homeostasis*, es decir, el mantenimiento de las variables controladas (en este caso tensión y longitud muscular) dentro de límites máximos y mínimos normales.

El conocimiento de varios de estos sistemas fisiológicos precedió a la descripción y análisis cibernetico de los *sistemas de control* en Ingeniería. Sin embargo, la aplicación de la teoría de control ha perfeccionado el estudio de la homeostasis, a través de una de sus ramas, la llamada Biocibernética. Procesos regulatorios fisiológicos como el control de la respiración, presión arterial, balance de agua, temperatura corporal, etc., pueden ser entendidos mejor mediante la aplicación de los conceptos de la *teoría de control de sistemas*. En el Capítulo 14 veremos varios ejemplos en este sentido.

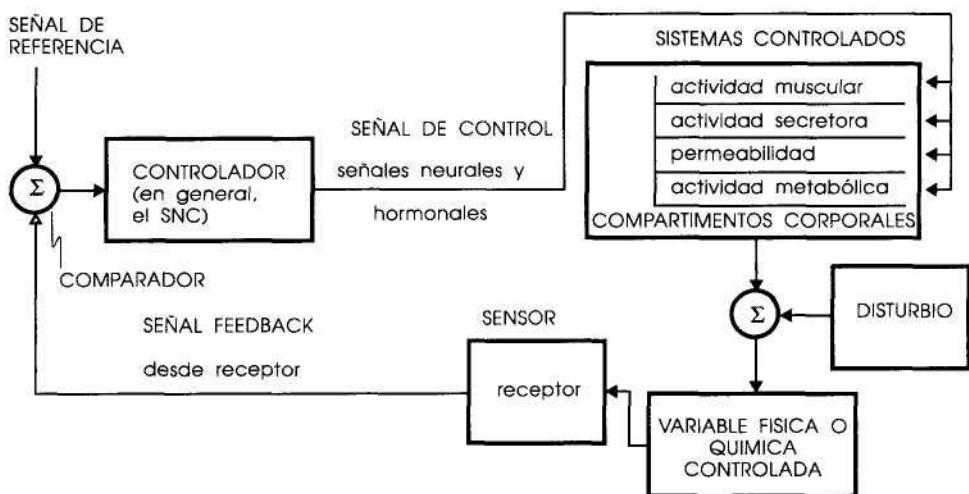
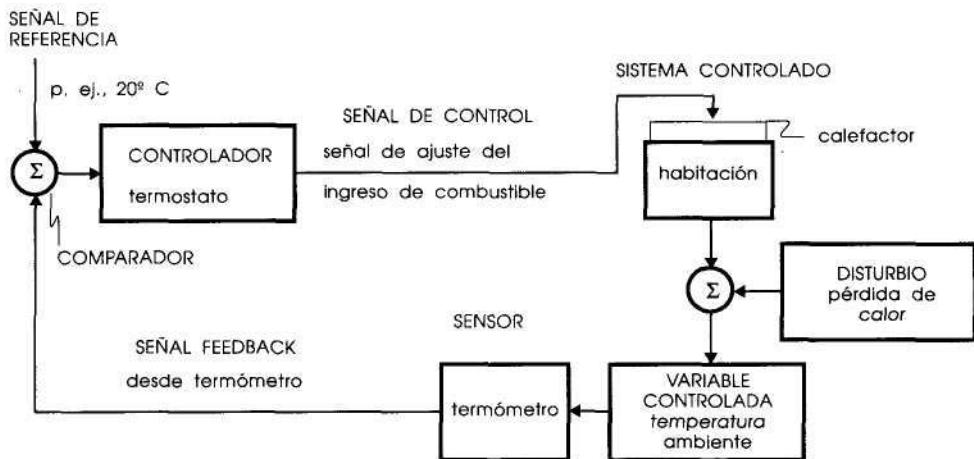
En Biocibernética, la característica fundamental de un sistema de control en circuito cerrado es que los eventos ocurren de tal forma que una *perturbación de la variable controlada* puede corregirse de forma automática. En la Fig. 9.13 se examinan los elementos básicos de un *sistema de control*.

En el diagrama superior de la Fig. 9.13 se ejemplifica el caso típico del control de temperatura en una habitación. Se denomina *variable controlada* al parámetro que se mantiene constante: en este caso, la temperatura ambiental. El sistema o espacio en el que ocurre el fenómeno es denominado *sistema controlado*: en este caso, la habitación con su calefactor. Un dispositivo de medida, el *sensor* (termómetro), registra el valor real de la variable controlada. La señal emitida por el sensor (*señal de retroalimentación o "feedback"*) es enviada al *controlador*: en este caso, un termostato, donde se la compara con una *señal de referencia* (la temperatura preestablecida).

Cuando se produce una perturbación de la variable controlada, es decir, una discrepancia entre las señales feedback y de referencia, el controlador desencadena, a través de una *señal de control* (aporte de combustible al calefactor), la modificación de la variable controlada (Fig. 9.13). Este es un ejemplo de un sistema de *retroalimentación negativa*.

Se denomina *ganancia* a la sensibilidad con que el controlador responde a las desviaciones del punto de equilibrio. En sistemas más elaborados de control, esta ganancia es variable, lo que permite ajustar su sensibilidad; tal es el caso del reflejo de estiramiento que analizaremos en este capítulo.

Otra forma de organización de un sistema de control es como *sistema abierto* ("open-loop"), cuya característica es el carecer de señal feedback. Este sistema



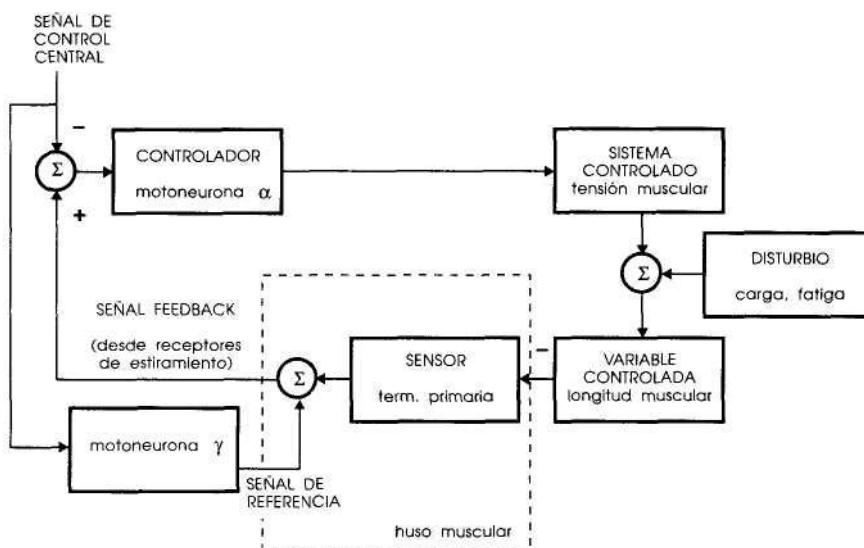
**Figura 9.13** Sistemas de control con retroalimentación negativa y su aplicación general a mecanismos homeostáticos.

puede compensar un disturbio esperado de antemano, pero no una perturbación imprevista. Por ejemplo, puede programarse un calefactor carente de señal feedback para un anticipado enfriamiento nocturno, pero no para compensar el cambio de temperatura producido por la apertura inesperada de una ventana.

Como se ejemplifica en el diagrama inferior de la Fig. 9.13, la mayoría de los *procesos regulatorios del organismo* pueden describirse, en principio, mediante *sistemas de control*. Se recomienda al lector aplicar estos diagramas con frecuencia para conceptualizar los diferentes mecanismos de control que ha estudiado durante el curso de Fisiología y Biofísica.

## 9.7 SIGNIFICADO FUNCIONAL DE LOS REFLEJOS MUSCULARES

La aplicación de la teoría de control al estudio del reflejo miotáctico ha sido de notable utilidad para el entendimiento de su fisiología. La Fig. 9.14 resume en un diagrama de bloque estos conceptos. Compárense las Fig. 9.13 y 9.14; nótese, sobre todo, la *naturaleza variable de la ganancia* del sistema, que se ajusta mediante la actividad de las motoneuronas  $\gamma$ .



**Figura 9.14** Sistema de control del reflejo miotáctico.

Tanto las *motoneuronas  $\alpha$*  como las  $\gamma$  se hallan bajo el control de las *vías motoras descendentes* corticoespinales y del tronco encefálico. Este hecho dio origen a la hipótesis de que, al menos en parte, los movimientos podrían iniciarse por *estimulación  $\gamma$* , y no por estimulación  $\alpha$ , según la siguiente secuencia (o "gamma loop"):



Sin embargo, cuidadosas mediciones de la secuencia temporal de activación durante el movimiento voluntario, no revelaron que hubiera una descarga de fibras Ia (un indicador de la activación de motoneuronas  $\gamma$ ) antes de la de las motoneuronas  $\alpha$ . Por el contrario, *la descarga de las motoneuronas  $\alpha$  siempre se detecta primero*, seguida en corto desfasaje por una descarga de las fibras Ia (Fig. 9.15).

Más arriba hemos señalado que, durante la contracción muscular, el huso muscular tiende a "plegarse", dejando de descargar (Fig. 9.6). ¿Cómo es posible, entonces, que haya actividad neural en las fibras Ia, indicativas de la actividad del huso, durante el registro mostrado en la Fig. 9.15? La respuesta a este interrogante es la existencia de un proceso de *coactivación  $\alpha$ - $\gamma$* , es decir, que tanto las motoneuronas  $\alpha$  como las  $\gamma$  son estimuladas por las vías descendentes durante el movimiento.

La *co-activación  $\alpha$ - $\gamma$*  es un fenómeno central en la regulación de la contracción muscular. Su objetivo es que el receptor de longitud (huso muscular) no quede desactivado durante la contracción, sino que provea información durante el desarrollo del movimiento.

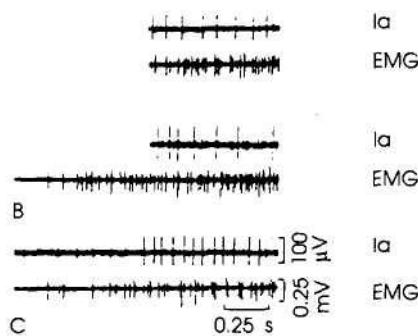
La *co-activación  $\alpha$ - $\gamma$*  constituye un ejemplo de sistema de retroalimentación. A los movimientos controlados por un sistema de retroalimentación como el del huso muscular se les llama *movimientos servoasistidos*, en contrapartida con los *movimientos balísticos* (p. ej., el arrojar un proyectil), donde la velocidad y violencia del movimiento hacen imposible dicho control.

En los últimos años se han revelado interesantes detalles acerca de los diversos mecanismos que proveen control continuo y de precisión a la contracción muscular. Se ha demostrado que los reflejos mediados por fibras aferentes la (miotáctico) y Ib (tendinoso) actúan conjunta para mediar una respuesta homogénea muscular ante distintos cambios de tensión y longitud. Si aplicamos a esta actividad conjunta un análisis según la teoría de control, se obtiene un diagrama como el de la Fig. 9.16.

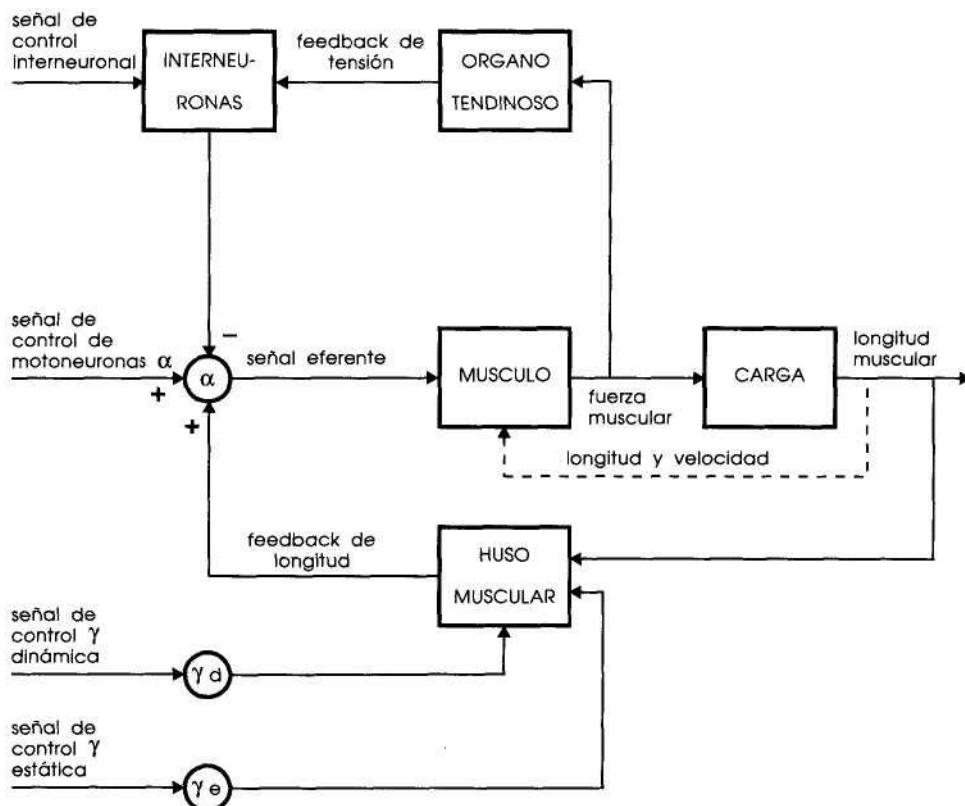
En el esquema, los músculos actúan sobre *cargas* que producen *cambios* en su *longitud* y *tensión*. Los *cambios en longitud* son detectados por el *huso muscular*; los *cambios en tensión* son detectados por el *órgano tendinoso*. Como consecuencia se produce estimulación de las motoneuronas (huso muscular) o de interneuronas inhibitorias (órgano tendinoso). Las diversas vías motoras descendentes controlan los mecanismos de retroalimentación a nivel de las interneuronas (reflejo tendinoso) y de las motoneuronas (reflejo miotáctico).

## 9.8 SHOCK ESPINAL

Se define como *shock espinal* al cuadro de arreflexia e hipotonía muscular que se produce luego de una sección de la médula espinal. El shock espinal ejemplifica el mecanismo de control central de la actividad refleja. Como consecuencia inmediata de una sección medular completa se produce, además de la parálisis y pérdida de la sensibilidad, una pérdida total de la actividad refleja (*arreflexia*).



**Figura 9.15** Coactivación alfa-gamma durante la flexión digital en el hombre. Se registra la actividad en el aferente primario del huso fibras la, y la de la motoneurona alfa, a través del electromiograma (EMG). En tres flexiones sucesivas (A-C) la activación alfa es seguida inmediatamente por la activación de la fibra la. (Modificado de Vallbo, 1971).



**Figura 9.16** Análisis del sistema de control en el que participan conjuntamente los reflejos miotáctico y tendinoso.

La arreflexia no depende del trauma quirúrgico, sino de la interrupción de vías descendentes facilitatorias de los reflejos medulares. Entre estas vías, una de las originadas en el tallo del encéfalo, la vía *noradrenérgica descendente del locus coeruleus* (ver Capítulo 8) juega un papel importante, aunque no exclusivo.

Transcurrido un cierto tiempo desde la lesión medular (minutos en anfibios; horas en perros y gatos; meses en humanos), los reflejos reaparecen y se exageran (*fase de hiperreflexia*). En muchos casos, los reflejos exacerbados se desencadenan inespecíficamente y de forma conjunta ante estimulaciones de intensidad normal ("reflejos en masa").

Diversos mecanismos participan en la génesis de la *hiperreflexia* que sigue a la lesión crónica medular:

- a) Desaparición de influencias descendentes negativas para la actividad refleja.
- b) Supersensibilidad de mecanismos segmentarios medulares por la desinervación.
- c) Desarrollo de nuevas conexiones dendríticas entre motoneuronas, neuronas sensoriales e interneuronas por debajo de la sección medular.

## 9.9 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Nombrar dos tipos de fibras musculares según la velocidad de contracción. Describir cuatro propiedades de las fibras rápidas y cuatro de las fibras lentas.
- Dar un ejemplo de músculos con predominio de fibras: (a) rápidas; (b) lentas; (c) con mezcla de ambas.
- Definir "unidad motora".
- Dar una razón de por qué se produce tensión muscular homogénea ante la activación de tan sólo unas pocas motoneuronas del "pool" respectivo.
- Definir tres propiedades de los músculos con baja relación de inervación, y tres de los músculos con alta relación de inervación.
- Enunciar una homología entre los términos "relación de inervación" y "campo periférico".
- Asociar velocidad de descarga de las unidades motoras con el tamaño de las motoneuronas inervantes y el umbral de reclutamiento.
- Señalar dos mecanismos de graduación de la respuesta muscular.
- Homologar el reclutamiento de motoneuronas por frecuencia y por población, con la codificación por frecuencia y población de la información sensorial.
- Definir "reclutamiento por principio del tamaño".
- Nombrar dos factores condicionantes de tétanos completo y dos de tétanos incompleto.

- Identificar dos factores condicionantes de los movimientos alternantes de alta frecuencia.
- Representar en un gráfico la relación entre fuerza desarrollada y longitud inicial del músculo, y señalar la longitud óptima.
- Nombrar una propiedad pasiva y una propiedad activa muscular que mantengan el punto de equilibrio de una articulación.
- Identificar, en relación con las propiedades musculares activas de mantenimiento del punto de equilibrio de una articulación, las dos posibles estrategias seguidas por el SNC; enunciar una ventaja y una desventaja de cada una de ellas.
- Nombrar tres modalidades sensoriales originadas a partir de los receptores musculares.
- Hacer un esquema de un músculo esquelético señalando: (a) ubicación del huso muscular; (b) inervación eferente intra y extrafusal; (c) inervación aferente del huso y órgano tendinoso.
- Demostrar en el esquema anterior qué ocurre ante: (a) estiramiento muscular; (b) contracción extrafusal; (c) co-contracción intra y extrafusal. Hacer un esquema del huso muscular indicando las terminaciones primarias y secundarias, y la inervación estática y dinámica.
- Nombrar dos propiedades de las fibras Ia y dos de las fibras II del huso muscular en relación con la velocidad y grado de estiramiento musculares.
- Nombrar tres tipos de reflejos motores somáticos medulares y señalar cuáles son polisinápticos.
- Identificar una propiedad de los músculos extensores fisiológicos y una de los flexores fisiológicos.
- Representar en un gráfico el circuito básico del reflejo miotáctico y señalar tres componentes de la latencia; mostrar cuáles de ellos varían con el territorio examinado.
- En el gráfico anterior, señalar dos terminaciones de las fibras Ia de relevancia para el reflejo miotáctico.
- En el gráfico anterior, ubicar una célula de Renshaw y nombrar dos de sus propiedades en relación con el reflejo miotáctico. Deducir qué ocurre si se bloquea la transmisión en la célula de Renshaw.
- Señalar en el gráfico anterior los neurotrasmisores participantes en cada sinapsis.
- Representar en un gráfico el circuito básico del reflejo tendinoso y nombrar tres propiedades de las terminaciones Ib.
- Representar en un gráfico el circuito básico del reflejo de flexión y citar una semejanza y una diferencia con el programa de la marcha.
- Definir en qué consiste un sistema de control y aplicar el concepto al análisis del reflejo miotáctico.
- Identificar qué actividad eléctrica se detecta primero en un registro simultáneo de las fibras Ia y las motoneuronas *a* durante la contracción muscular.

- Enunciar dos diferencias y dos semejanzas entre movimientos balísticos y servoasistidos.
- Definir "coactivación  $\alpha$ - $\gamma$ "
- Representar en un diagrama de sistemas de control la acción conjunta de los reflejos miotáctico y tendinoso en el control de la longitud y tensión muscular.
- Definir "shock espinal".
- Nombrar tres mecanismos participantes en la hiperreflexia que se observa luego de la sección medular completa.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Gladden, M.H. Mechanical factors affecting the sensitivity of mammalian muscle spindles. *Trends in Neurosciences*. 1986, 9: 295.
- Kien, O. Plateau potentials and active integration in the "final common pathway" for motor behaviour. *Trends in Neurosciences*. 1991, 14: 68.
- McCloskey, D.I.; Macefield, G.; Gandevia, S.C.; Burke, D. Sensing position and movements of the fingers. *News in Physiological Sciences*. 1987, 2: 226.
- Rudomin, P. Presynaptic inhibition of muscle spindle and tendon organ afferents in the mammalian spinal cord. *Trends in Neurosciences*. 1990, 13: 499.
- Smith, J.I.; Zernicke, R.F. Predictions for neural control based on limb dynamics. *Trends in Neurosciences*. 1987, 10: 233.
- Stein, R.B.; Capaday, C. The modulation of human reflexes during functional motor tasks. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 328.

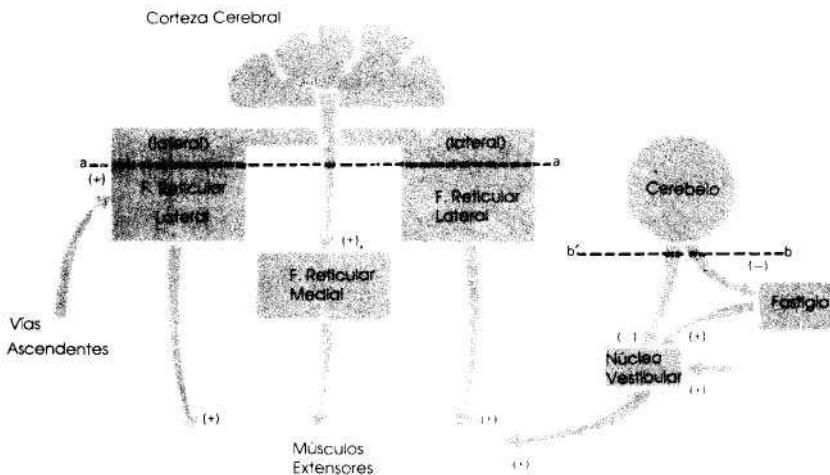
# *Control de la postura y equilibrio. Generación del movimiento*

## **10.1 VÍAS DESCENDENTES PARA EL CONTROL DE LA POSTURA Y TONO**

Hemos visto en los Capítulos 8 y 9 cómo las motoneuronas espinales están bajo la influencia continua de impulsos que les llegan desde regiones superiores (tronco encefálico, corteza cerebral) y desde los músculos y territorio cutáneo correspondiente. Analizaremos ahora la forma en que estos sistemas influyen en el mantenimiento de la postura ante fuerzas externas que cambian, para luego estudiar cómo se genera la expresión de programas básicos contenidos en los circuitos medulares (p. ej., el rítmico de la locomoción).

Hemos ya mencionado que el gato descerebrado introducido por Sherrington fue un modelo experimental fructífero para estudiar el significado fisiológico de los circuitos medulares. Sherrington fue el primero que observó que la *hiperactividad extensora* producida tras un corte entre los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores desaparecía por *sección de las raíces dorsales* del miembro correspondiente. Es decir, esta observación demostraba la existencia de una exacerbación de la actividad refleja medular, cuyos distintos componentes analizamos en el capítulo anterior.

En la Fig. 10.1 se esquematizan las principales vías descendentes involucradas en la hipertonia muscular e hiperreflexia de la descerebración. Recordemos que tanto la hipertonia como la hiperreflexia extensora son la manifestación de los re-



**Figura 10.1** Principales vías descendentes participantes en el control de la postura y tono muscular. El corte **a-a'** Inactiva la parte medial de la formación reticular, que es inhibitoria para el tono; las porciones laterales de la formación reticular ejercen una influencia estimulatoria, mantenida por los aferentes espinales. El resultado del corte **a-a'** es la rigidez por descerebración. El agregado de la lesión **b'-b** produce rigidez adicional por desinhibición de los núcleos fastigio y vestibular (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

flejos miotáticos exacerbados. El tono muscular está producido por el componente *tónico* del reflejo miotáctico, y la hiperreflexia por el componente *fásico*.

Existen *tres tipos de influencias descendentes* sobre los mecanismos del tono y la postura:

- Influencias reticuloespiniales.** La formación reticular mesencefálica es el sitio de origen tanto de influencias estimulatorias como inhibitorias del tono muscular. El estudio de las respuestas obtenidas por medio de estimulación eléctrica ha llevado a la identificación de diferentes áreas de la formación reticular que afectan el tono y la postura. Se distinguen un **área medial**, que inhibe al tono muscular de los músculos extensores, y **áreas laterales**, que facilitan el tono muscular extensor. El área medial está bajo el control excitatorio de la corteza cerebral. Tras la sección de descerebración (**a-a'** en la Fig. 10.1) desaparece el control estimulatorio cortical de la formación reticular medial inhibitoria, pero persiste la actividad estimulatoria del tono de las zonas laterales, que continúan recibiendo aferencias estimulatorias de las vías medulares ascendentes. Las vías descendentes reticuloespiniales inervan tanto las motoneuronas  $\alpha$  como las  $\gamma$ , pero debido a que éstas últimas son de menor tamaño, se

reclutan antes ("principio del tamaño", Capítulo 9) y predominan en la génesis de la hipertonía. Esta es la razón por la que la sección de las raíces posteriores elimina la hipertonía del miembro respectivo; a este tipo de hipertonía se le llama "*rigidez γ*".

- b) *Influencias vestibuloespinales.* La destrucción unilateral de los núcleos vestibulares, en especial el *núcleo vestibular lateral* (núcleo de Deiters) disminuye marcadamente, o hace desaparecer, la rigidez de descerebración del mismo lado de la lesión. Esta observación indica que se necesita la vía vestibuloespinal intacta para que se exteriorice la rigidez mediada por el haz reticuloespinal lateral. Como analizaremos enseguida, las influencias vestibuloespinales son importantes en el mantenimiento dinámico de la postura mediado a través del laberinto.
- c) *Influencias cerebelosas.* La hiperactividad extensora del gato descerebrado aumenta cuando se elimina la influencia inhibitoria que la *corteza cerebelosa* (principalmente la del lóbulo anterior del cerebelo) ejerce sobre el núcleo vestibular lateral (Deiters) y núcleo cerebeloso fastigio (ver Capítulo 11). El núcleo fastigio a su vez estimula al núcleo de Deiters (Fig. 10.1). En animales con ligadura de ambas carótidas y de la arteria basilar (en los que se combinan las consecuencias de las secciones a-a' y b-b' de la Fig. 10.1), la rigidez que se produce es de tipo a, es decir, que no se elimina por sección de las raíces posteriores. Esto se debe a que, debido a la lesión vascular de la corteza cerebelosa, los núcleos de Deiters y fastigio se desinhiben, y en consecuencia, las influencias vestibuloespinales están muy aumentadas, con sobreestimulación directa de las motoneuronas a y la consiguiente *rigidez*.

Los resultados de los experimentos en el animal descerebrado conducen a una conclusión trascendente: *el mecanismo estático (tónico) del reflejo miotáctico en los extensores fisiológicos es fundamental para el mantenimiento de la postura*. Si el animal es cuadrúpedo, el mecanismo exacerbado será la extensión de los cuatro miembros; si el animal utiliza la flexión de los cuatro miembros para su estabilidad antigravitoria (como el perezoso), la posición de descerebración será la flexión de los cuatro miembros: en este caso, los flexores desempeñan función de "extensores fisiológicos".

En el hombre, la *descerebración*, que implica la desconexión producida por lesión del tronco encefálico por debajo del núcleo vestibular de Deiters, se caracteriza por:

- Extensión de brazos y piernas.
- Flexión ventral del pie.
- Tronco arqueado hacia atrás (opistótonos).
- Extensión del cuello.

Este estado debe diferenciarse de la descorticación, en la que la lesión se produce a un nivel superior, por arriba de las estructuras diencefálicas y mesencefáli-

cas. En la *descorticación* existen clínicamente los mismos signos arriba señalados para la descerebración, excepto que:

- a) Los miembros superiores están flexionados.
- b) Hay interacción entre la posición de la cabeza y el grado de rigidez (si se rota la cabeza hacia la derecha, la rigidez es mayor a la izquierda y viceversa). Esta característica se debe a que la lesión respeta la vía vestibuloespinal. No está claro aún si los flexores del miembro superior son antigravitatorios o no en el hombre.

Hasta aquí hemos aplicado el término "rigidez" al cuadro producido por hipertonía en el gato descerebrado; esta nomenclatura sigue en general la utilizada en los textos de Fisiología, desde que Sherrington la utilizara por primera vez. En clínica este uso es incorrecto, ya que deben diferenciarse los cuadros de "rigidez" y "espasticidad":

- a) La *espasticidad*, en clínica, es un estado de hipertonía e hiperreflexia en el que existe un aumento de la resistencia ante movimientos pasivos, siendo esta resistencia mayor en los músculos antigravitatorios y proporcional a la velocidad (cuanto mayor velocidad del movimiento, mayor resistencia).
- b) La *rigidez* es uno de los signos de la patología de los ganglios básales, como por ejemplo la enfermedad de Parkinson (ver Capítulo 11), y se caracteriza por presentar resistencia semejante en músculos flexores y extensores, ser independiente de la velocidad del movimiento, y no acompañarse de hiperreflexia.

Podemos, por lo tanto, concluir que, de acuerdo con lo hasta aquí expuesto, la llamada "rigidez de descerebración" en el animal experimental, tiene todos los elementos que se utilizan en clínica para definir a un cuadro de espasticidad.

Resta señalar un último aspecto acerca de las distintas *influencias descendentes* sobre los mecanismos del *tono* y de *la postura*. Las vías descendentes motoras no sólo proveen *estimulación tónica* e influyen en la postura con prevalencia en músculos antigravitacionales, sino que pueden *facilitar* o *inhibir* los aspectos *fásicos* de los reflejos medulares. Demos un ejemplo de este caso. Si se coloca a un individuo normal en una plataforma que se inclina hacia adelante, la extensión del miembro inferior estabiliza al cuerpo, lo que hace que el *reflejo extensor* (antigravitacional) *aumente* a medida que se practica. Si, en cambio, se inclina la plataforma hacia atrás, la extensión del miembro inferior, antigravitacional en una situación normal, produce ahora desestabilización. Después de unas cuantas repeticiones de la prueba, el *reflejo extensor disminuye*, hasta extinguirse por completo.

Es decir, los reflejos son *inhibidos* o *facilitados* según las circunstancias, por las vías centrales descendentes. El proceso de "aprendizaje" desaparece en el en

fermo cerebeloso, hecho indicativo de la función del cerebelo en el aprendizaje de conductas motoras (ver Capítulo 16).

## 10.2 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL APARATO VESTIBULAR

El *sistema vestibular* tiene como función la *detección de la posición y movimiento de la cabeza* mediante la integración de la información proveniente de receptores ubicados en el *óido interno* (laberinto). Aunque en gran parte inconsciente, esta información sensorial es fundamental para la coordinación de las *respuestas motoras, movimientos oculares, tono y postura*.

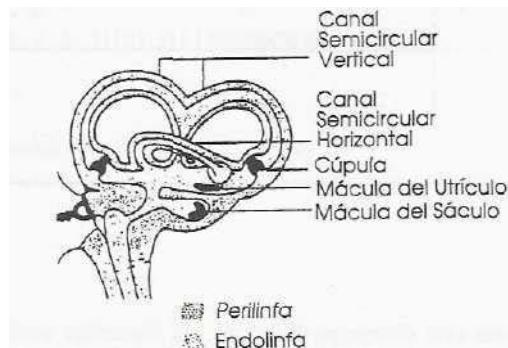
Como hemos visto en el Capítulo 6, el óido interno, o *laberinto*, se compone de dos partes: el *laberinto óseo* y el *laberinto membranoso*.

El *laberinto membranoso*, separado del anterior por *perilinfa*, contiene el epitelio sensorial de la audición y equilibrio (Fig. 6.1 y 10.2). Ya sabemos por la fisiología de la audición que la cóclea está llena de un líquido muy semejante al intracelular (contiene 20 mM de  $\text{Na}^+$  y 150 mM de  $\text{K}^+$ ), llamado *endolinfa*. El conducto coclear se continúa con una porción del aparato vestibular, el *sáculo* (Fig. 10.2). La *endolinfa* del laberinto vestibular se produce en el epitelio y en la estría vascular coclear, y drena en los senos venosos de la duramadre a través del *conducto endolinfático*. Por su parte, la *perilinfa* se secreta por las arteriolas que rodean al laberinto y drena en el espacio subaracnoideo a través del *conducto perilinfático*.

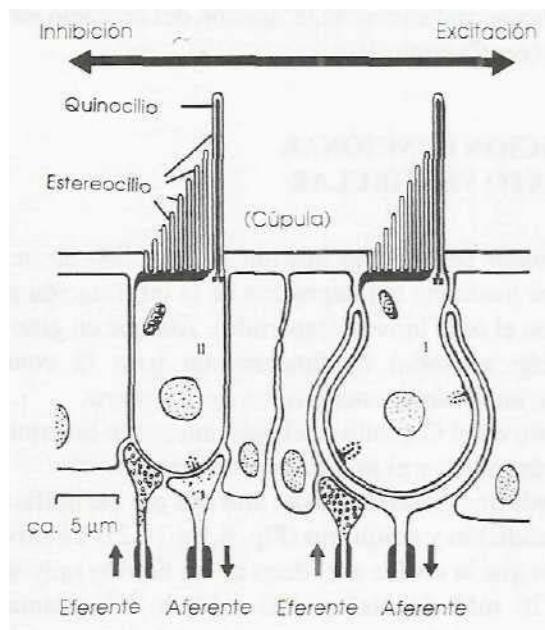
El *laberinto vestibular* comprende dos tipos de estructuras:

- Los *órganos otolíticos*, utrículo y sáculo.
- Tres *conductos semicirculares*, ubicados ortogonalmente, es decir, en tres planos perpendiculares del espacio (Fig. 10.2).

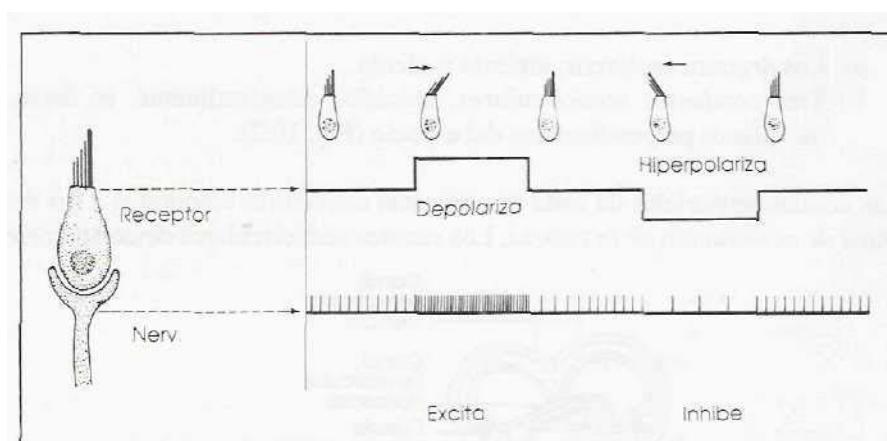
Las células sensoriales de cada una de estas estructuras responden a los *movimientos de aceleración de la cabeza*. Los canales semicirculares detectan *acelera-*



**Figura 10.2** Diagrama del laberinto vestibular con las posiciones de la cúpula y de las máculas del utrículo y sáculo.



**Figura 10.3** Células receptoras del órgano vestibular. Cuando las estereocilias se flexionan hacia el quinocilio, la descarga en los aferentes aumenta y viceversa. Nótese la existencia de inervación eferente de los receptores.



**Figura 10.4** Existe una descarga basal en los aferentes vestibulares que aumenta o disminuye en función de la dirección de la inclinación ciliar (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

ción angular en cualquiera de las tres direcciones del espacio en las que están orientados. Los órganos otolíticos detectan *aceleración lineal* y *posición de la cabeza*.

La información sensorial originada en el vestíbulo es llevada por la *porción vestibular del VII par* a los *núcleos vestibulares* y al *lóbulo floculonodular* del cerebelo. Desde los núcleos vestibulares, existe proyección hacia los *núcleos oculomotores* y hacia la *médula espinal*. Estas conexiones anatómicas permiten:

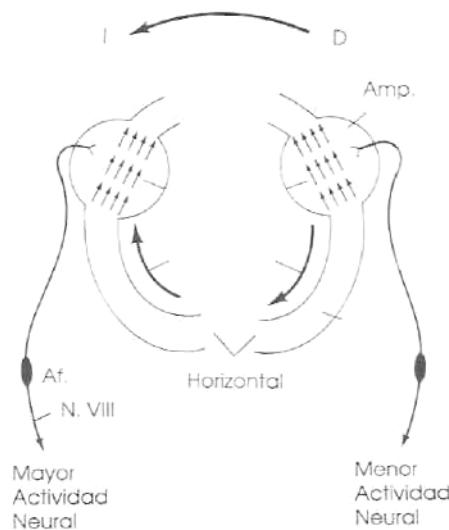
- Mantener el *equilibrio y postura corporales*.
- *Coordinar* los movimientos del cuerpo y la cabeza.
- *Fijar la mirada* en un punto del espacio, aun cuando la cabeza esté en movimiento.

Cada canal semicircular tiene una dilatación (*ampolla*) en su unión con el utrículo (Fig. 10.2). En estas ampollas el epitelio (*cresta ampular*) está engrosado y contiene células receptoras especializadas, las *células ciliadas vestibulares*, que reciben inervación de la prolongación periférica de las neuronas ganglionares bipolares del *ganglio vestibular*. La cresta está cubierta por una masa gelatinosa (*cúpula*), fijada en el techo de la ampolla. Al rotarse la cabeza, la inercia del fluido produce el desplazamiento de las cílias y la modificación en su potencial eléctrico.

De forma semejante a la cresta ampular, el utrículo y el sáculo presentan engrasamientos sensoriales del epitelio, llamados *máculas*. La mácula está cubierta por una substancia gelatinosa que contiene cristales de carbonato de calcio, u *otolitos*. Cuando la posición de la cabeza se mantiene horizontal, la *mácula del utrículo* está en el plano horizontal. Si la cabeza se inclina a uno u otro lado, o hay aceleración lineal, los otolitos deforman las células ciliadas receptoras, y se produce como efecto el cambio de potencial. A su vez, la *mácula del sáculo* está orientada verticalmente, respondiendo a modificaciones en el eje vertical.

La estructura histológica de los receptores del vestíbulo es semejante a la de los de la audición. La superficie libre de cada célula ciliada presenta 40-70 *estereocilias* y un *quinocilio*, ubicado a uno de los lados del paquete de estereocilias (Fig. 10.3). Esta distribución asimétrica otorga un eje morfológico de polaridad a cada célula receptora vestibular o coclear. La inclinación de las estereocilias hacia el quinocilio *despolariza* a la célula; la inclinación en sentido opuesto, la *hiperpolariza*. Estos cambios en el potencial de membrana de las células receptoras auditivas o vestibulares se acompañan de modificaciones concomitantes en la actividad eléctrica del VIII par (Fig. 10.4).

En los *canales semicirculares*, las células receptoras están ordenadamente distribuidas. En los canales horizontales, los quinocilios "miran" al utrículo; en los verticales, la distribución es inversa. En reposo existe, en el VIII par, una descarga espontánea de unas 100 espigas/seg (Fig. 10.4). Debido a este hecho, la inclinación de las células ciliadas en una u otra dirección es registrada como cambios en la frecuencia de dicha descarga basal.



**Figura 10.5** Diagrama que muestra a los canales horizontales vistos desde arriba al iniciarse un movimiento de giro hacia la izquierda. El conjunto de flechas en cada ampolla indica el eje de orientación de las células ciliadas receptoras. Las flechas gruesas indican la dirección del movimiento del fluido dentro del canal. Al comienzo de la rotación hay aumento de descarga en el nervio vestibular izquierdo y disminución en el derecho, situación que se invierte al detenerse la rotación.

En la cóclea, la vibración de la membrana basilar en la porción correspondiente (ver Capítulo 6) se acompaña de cambios en el potencial de membrana de las células de Golgi de ese área, y en cambios concomitantes en la frecuencia de descarga de las fibras del VIII par que inervan a esa porción del caracol.

En la Fig. 10.5 se esquematiza la forma en que los canales semicirculares operan en pares. Como el eje morfológico de polaridad de los canales horizontales apunta hacia el utrículo correspondiente, durante el giro hacia la izquierda (con concomitante movimiento de inercia de la endolinfa hacia la derecha), se produce la inclinación de los estereocilios del ámpula izquierda hacia el eje de polaridad, y de los estereocilios del ámpula derecha en sentido opuesto al eje de polaridad. El resultado es el aumento de la frecuencia de descarga en el VIH par izquierdo y la disminución de dicha frecuencia en el derecho. Al detenerse el giro, el efecto es el opuesto.

En el caso de los canales semicirculares anterior y posterior, la relación es algo más compleja, ya que el canal anterior de un lado está en el mismo plano que el canal posterior del lado opuesto. Existen en este caso *pares funcionales* de canales que proveen una información bilateral del movimiento de cabeza.

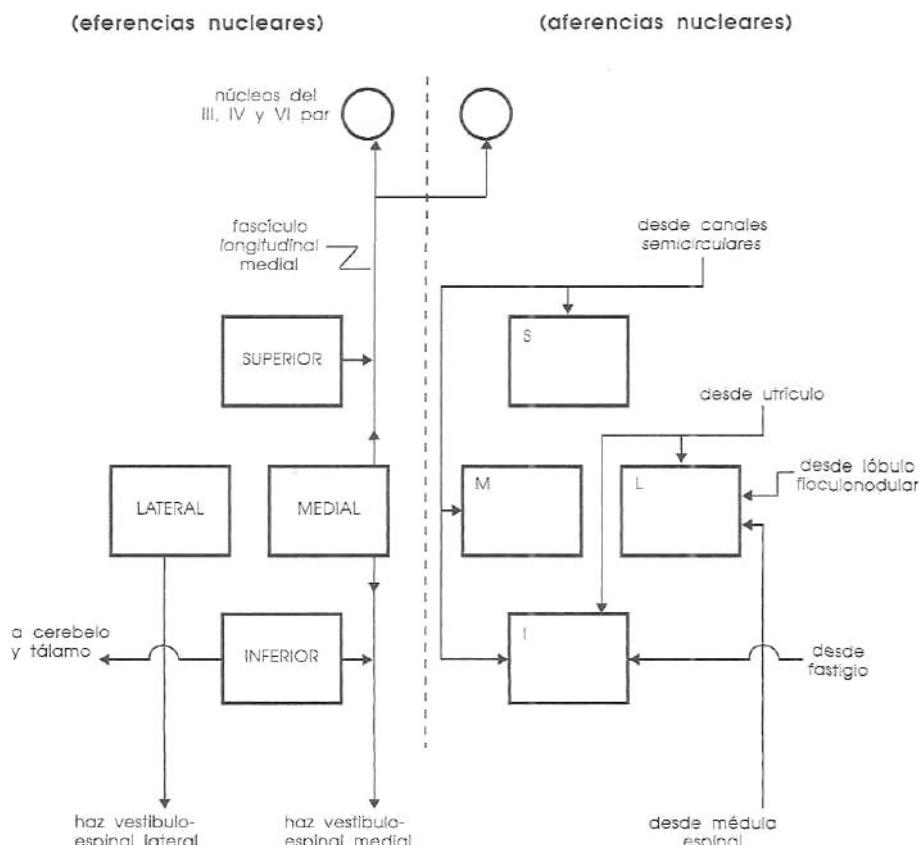
Las células receptoras en la *mácula* de los órganos otolíticos también tienen una distribución ordenada, aunque no en una sola dirección; al eje direccional se

le llama "estriola". De esta forma, las células receptoras de la mácula pueden responder a inclinación o aceleración lineal en una de varias direcciones.

### 10.3 CONEXIONES CENTRALES DEL APARATO VESTIBULAR

Como puede apreciarse por el análisis fisiológico del punto previo, el laberinto tiene dos funciones interrelacionadas:

- Dinámica*, mediada principalmente por los canales semicirculares. Ella permite detectar la rotación de la cabeza en el espacio, y es importante para el control reflejo de los movimientos oculares.
- Estática*, mediada principalmente por el utrículo y el sáculo. Ella permite la determinación de la posición absoluta de la cabeza en el espacio, y es fundamental para el control de la postura.



**Figura 10.6** Conexiones de los n úcleos vestibulares.

Las *conexiones centrales* de las células bipolares que median estas dos funciones, dinámica y estática, son también distintas.

Se localizan unas 20.000 células ganglionares bipolares en cada ganglio vestibular (o *ganglio de Scarpa*). Tanto la prolongación central como periférica de estas células ganglionares son mielínicas. Como ya hemos mencionado en el Capítulo 6 al tratar la fisiología de la audición, la célula receptora libera mayor o menor cantidad de una sustancia transmisora (aún desconocida), en función de la despolarización o hiperpolarización que experimente.

Las neuronas del ganglio de Scarpa terminan en cuatro núcleos vestibulares:

- 1) *Lateral* (o de *Deiters*).
- 2) *Medial*.
- 3) *Superior*.
- 4) *Inferior* (Fig. 10.6).

1. El *núcleo vestibular lateral* o de *Deiters* recibe conexión desde el utrículo, así como desde el cerebelo (lóbulo floculonodular) y médula espinal. Las neuronas del núcleo de Deiters envían sus axones por el haz *vestibuloespinal lateral*, que, en conjunto con el haz reticuloespinal, facilita fuertemente la actividad de motoneuronas y de músculos antigravitatorios (Fig. 10.1). Las neuronas del núcleo de Deiters responden a la *inclinación de la cabeza* (respuesta estática).

2. Los *núcleos vestibulares mediales y superiores* reciben su conexión principal desde los canales semicirculares (Fig. 10.6). De los núcleos mediales se origina el haz *vestibuloespinal medial*, que proyecta bilateralmente sobre las motoneuronas de los músculos del cuello. Su función fisiológica es el control de la *posición de la cabeza* en conjunción con los *movimientos oculares* (respuestas estática y dinámica). En sentido rostral, ambos núcleos, medial y superior, envían sus axones a través del *fascículo medial longitudinal* y forman parte del arco de los reflejos vestibulo-oculomotores.

Los *reflejos vestibulo-oculomotores* tienen su origen en:

- a) El utrículo, como puede apreciarse por el movimiento de rotación del globo ocular para mantener horizontal el campo visual ante la inclinación de la cabeza.
- b) En los canales semicirculares.

La rotación hacia la izquierda de una persona sentada sobre un taburete induce un movimiento lento y conjugado de los ojos hacia la derecha, es decir, en dirección opuesta a la rotación. Este movimiento tiende a mantener los ojos fijos en un punto del espacio. Cuando se alcanza el límite de la excursión ocular (y la rotación sigue), los ojos se mueven conjugada y rápidamente en el sentido de la rotación (hacia la izquierda). Al alcanzar un nuevo punto en el campo visual, la mirada se mantiene fija nuevamente hasta el límite de la excursión ocular, repitiéndose el ciclo varias veces.

A esta sucesión de movimientos conjugados oculares rápidos (búsqueda del objeto) y lentos (mantenimiento de la mirada sobre el objeto mientras la cabeza gira) se le denomina *nistagmo*. Cuando la rotación se detiene bruscamente, situación que es equivalente a producir una rotación en el sentido opuesto debido a la inercia de la endolinfa, se observa entonces una fase rápida del nistagmo hacia la derecha y lenta hacia la izquierda, es decir, en forma opuesta a lo observado al comienzo de la rotación. El nistagmo post-rotación es una prueba funcional empleada clínicamente para evaluar el estado funcional del sistema vestibular.

Hemos visto en el Capítulo 5 que los movimientos voluntarios oculares se originan en áreas corticales frontales y occipitales. Este sistema es independiente del vestibular, como lo revela la persistencia de los reflejos vestíbulo-oculomotores en lesiones de áreas corticales.

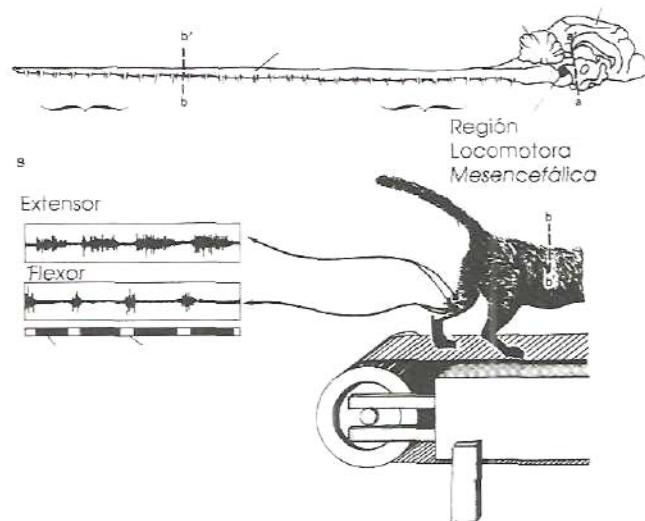
3. Los *núcleos vestibulares inferiores* reciben conexión tanto de los canales semicirculares como del utrículo, sáculo y vermis cerebelosa (respuestas estáticas y dinámicas, Fig. 10.6). La mayoría de sus proyecciones son hacia la médula a través de los haces *vestibuloespinales* y del *haz reticuloespinal*, y también hacia el cerebelo y tálamo. Estos núcleos integran la información proveniente del cerebelo y del vestíbulo y la canalizan hacia la médula espinal. Influyen también sobre la actividad de centros motores superiores.

## 10.4 GENERACIÓN Y CONTROL DE LA MARCHA

Una de las analogías más frecuentemente citadas en el análisis de la función del SNC es que el cerebro se asemeja a computadora digital. Sin embargo, esta similitud es más aparente que real. En la construcción misma de una computadora digital está la diferencia; un microprocesador o "chip" digital está diseñado en lenguaje binario (entiende sólo "0" y "1"). Como vimos en los Capítulos 1, 2 y 3, una neurona es un integrador analógico de estados de excitación sináptica, que varían en forma continua entre "0" (ausencia de cambios en el potencial de membrana) y "1" (modificación del potencial de membrana umbral para la descarga del potencial de acción). Por lo tanto, la neurona es capaz de entender cualquier nivel entre estos dos valores del potencial de membrana; su salida (el potencial de acción) tendrá lugar si el estado de excitación alcanza el umbral.

El desarrollo de "chips" analógicos que reproducen esta propiedad neuronal ha dado un gran impulso a un nuevo campo de las Ciencias Computacionales (las Redes Neuronales, ver Capítulo 3). Los circuitos así desarrollados como modelos de circuitos cerebrales tienen capacidad elemental de aprendizaje y memoria.

En Fisiología Motora utilizamos algunos conceptos, como el de "programa", que derivan del campo de la computación. Con la salvedad arriba planteada, existen semejanzas organizativas entre la ejecución de un programa en una computadora personal y la ejecución de una función motora, como la marcha o una reacción autonómica homeostática. Una microcomputadora del tipo de las PC utiliza



**Figura 10.7** Control espinal y supraespinal de la marcha en el gato. La estimulación en la cercanía del locus coeruleus del gato descerebrado (a-a) produce locomoción. En el animal con el corte espinal b'-b se detecta también la secuencia de flexión y extensión de ja marcha, (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

un "sistema operativo", que es una suma de programas básicos ejecutantes de órdenes simples (copiar, borrar, translocar, etc.). Este sistema operativo tiene que estar presente para que programas más complejos (p.ej., procesado de textos o una planilla electrónica) puedan ejecutarse.

Las *conexiones entre motoneuronas e interneuronas* a distintos niveles de la médula espinal son homologables con el "*sistema operativo*" para las funciones motoras. Los programas más complejos (p. ej., el movimiento voluntario) utilizan la combinación de los programas básicos del "*sistema operativo*" medular. Es decir, los *programas motores complejos utilizan distintas combinaciones de los circuitos reflejos* descritos en el Capítulo 9.

Tomemos como ejemplo la *marcha*. Durante la locomoción, el control descendente tónico ejercido por estructuras superiores encefálicas se reemplaza por una *sucesión rítmica* periódica de movimientos a nivel de la médula. Existe un *programa central para la marcha*, que es capaz de expresarse aún en ausencia de la retro alimentación o "feedback" periférico, proveniente de los receptores musculares. Este concepto se basa en dos observaciones fundamentales:

- a) En animales con sección medular se siguen observando movimientos de marcha, incluso tras la sección de las raíces posteriores de los miembros.
- b) La estimulación eléctrica del tronco encefálico, en las proximidades del núcleo noradrenérgico de la formación reticular locus coeruleus, produce en el animal descerebrado marcha, trote o galope, según sea la intensidad

de la estimulación eléctrica. A esta zona del tronco encefálico se le llamó *región locomotora mesencefálica* (Fig. 10.7).

Mediante distintos procedimientos experimentales, ha sido demostrada la existencia de un *componente básico medular* en la generación de la marcha, homologable con un "sistema operativo<sup>1</sup>" como el que arriba mencionáramos. La localización medular de este programa básico se revela en animales tras una sección de la médula a nivel alto (Fig. 10.7). En estos animales se obtienen movimientos de marcha luego de la estimulación eléctrica de la médula espinal o después de inyectarse el precursor de catecolaminas L-DOPA (que remeda la función de la vía descendente noradrenérgica seccionada). Estos movimientos implican no sólo la flexión y extensión alternadas de los miembros, sino un ajuste fino de progresión de la contracción de cada grupo muscular durante la locomoción. En estos animales, la contracción muscular se acompaña de la co-activación  $\alpha$ - $\gamma$  que hemos analizado en el Capítulo 9.

Debe, sin embargo, señalarse que, si bien el programa generador de la marcha está ubicado a nivel medular e incluye a los circuitos neuronales de las motoneuronas y sus interneuronas respectivas, dicho generador está normalmente bajo el control modulatorio tanto de influencias descendentes (para la ejecución de programas más complejos) como de aferencias periféricas (para la modulación de la ejecución).

*Con respecto a las influencias descendentes*, numerosas neuronas del núcleo rojo, núcleo vestibular de Deiters y de la sustancia reticular están, durante la marcha, rítmicamente en fase con las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, el principal componente de la región locomotora mesencefálica (Fig. 10.7). Se supone que la proyección noradrenérgica a la médula es uno de los componentes, aunque no el único, para el control descendente de la locomoción.

*Con respecto a la información aferente proveniente del músculo*, ella es crítica para la modulación de la marcha, ya que el ritmo del programa central medular, aunque persistente en el animal con miembros desaferentados por sección de las raíces dorsales, está muy alterado (es más lento, hay gran de sincronización entre grupos musculares, etc.).

Existen dos funciones específicas para la información aferente durante la marcha:

- a) Facilitación del cambio rítmico de la fase de balanceo (pie en el aire), principalmente flexora, a la fase de apoyo (paso), principalmente extensora.
- b) Mediación de la fase aferente de los distintos reflejos medulares que contribuyen a modificar el programa de marcha de acuerdo con las particularidades del terreno.

Un último aspecto es de importancia para la comprensión de la fisiología de la marcha y por extensión, de otros programas motores centrales. Desde los niveles

medulares se envía información hacia centros superiores a través de los haces espinocerebelosos ventral y dorsal.

- a) El haz *espinocerebeloso dorsal*, originado en la columna de Clarke, lleva información sobre el estado del huso muscular (longitud del músculo), órgano tendinoso (tensión muscular) y aferentes articulares (posición de los miembros inferiores).
- b) El haz *espinocerebeloso ventral* recibe información predominante de la célula de Renshaw (ver Capítulo 9), y sólo débil y difusa de los receptores musculares y articulares.

Tanto el haz espinocerebeloso dorsal como el ventral descargan durante la marcha. Si se desaferenta el miembro por sección de las raíces dorsales, desaparece la actividad sincrónica del haz espinocerebeloso dorsal, pero persiste la del espino-cerebeloso ventral, ya que está bajo la influencia de las células de Renshaw (recuérdese que éstas se activan por acción de las motoneuronas participantes). Por lo tanto, los haces espinocerebelosos envían al cerebelo dos tipos de información:

- a) El *espinocerebeloso dorsal*, información sobre la *actividad muscular*.
- b) El *espinocerebeloso ventral*, información sobre la *activación de las motoneuronas espinales*.

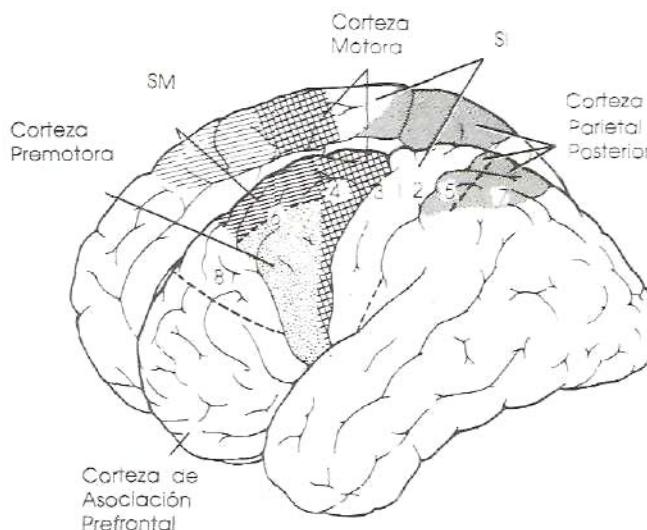
## 10.5 LA CORTEZA CEREBRAL Y EL MOVIMIENTO VOLUNTARIO

En todo *acto motor voluntario* deben distinguirse los siguientes aspectos, inherentes a su concreción:

- Debe identificarse espacialmente el *objetivo del acto motor*, que debe despertar interés y motivación.
- Se debe diseñar un *plan de acción motor* para obtener el objetivo deseado.
- Se debe ejecutar el *plan de acción*, con coordinación de las diferentes vías descendentes motoras que influyen sobre la "Vía final común" de las motoneuronas espinales.

Cuatro regiones de la corteza cerebral desempeñan un papel central en el control del movimiento voluntario (Fig. 10.8):

- 1) La *corteza motora primaria* (área 4 de Brodmann).
- 2) La *corteza premotora*,
- 3) El *área motora suplementaria*.
- 4) La *corteza parietal posterior* (áreas 5 y 7).



**Figura 10.8** Regiones corticales participantes en el programa motor central.  
S.M.: área suplementaria motora.

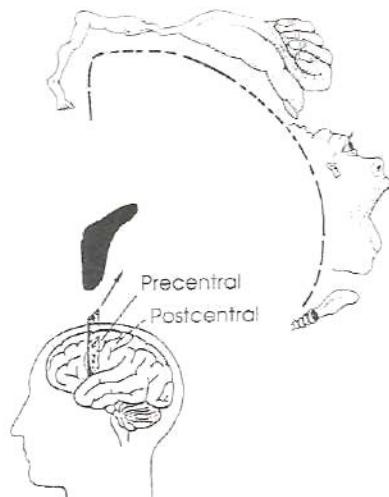
Analizaremos en este punto los aspectos fisiológicos relacionados con la corteza motora primaria, y en el punto 10.6, los correspondientes a las restantes tres áreas corticales motoras.

La *corteza motora primaria* (o simplemente, corteza motora) es la responsable de la ejecución del *plan motor*. Esta zona cortical fue definida, mediante estimulación con electrodos, como la zona de la corteza cerebral en la que con menor intensidad de corriente se obtiene una respuesta motora. Se ubica en el área 4, por delante de la cisura de Rolando (Fig. 10.8).

La utilización de electrodos estimuladores permitió verificar que en la corteza motora primaria existe una *representación topográfica de grupos musculares contralaterales*. Como en el caso del "homúnculo sensorial" (Fig. 4.10), el "homúnculo motor" es desproporcionado, con mayor representación cortical de aquellos grupos musculares que requieren control más fino (mano, expresión facial, fonación) (Fig. 10.9).

Estas observaciones fueron realizadas por primera vez por el neurocirujano canadiense William Penfield, quien utilizó los macroelectrodos disponibles en la década de los 50. Con el desarrollo posterior de microelectrodos, pudo verificarse que en la corteza motora no existe una representación de movimientos sino de *músculos aislados*, con una *distribución columnar radial* en la que cada columna cortical está relacionada con el control de un músculo determinado. Existe convergencia de columnas corticales sobre el mismo "pool" de motoneuronas.

La *organización columnar* de la corteza motora sigue las reglas que hemos analizado en capítulos anteriores (ver Capítulos 4 y 5). También hemos analizado previamente la constitución del haz corticoespinal, que sólo en un 30% se origina en la corteza motora primaria, estando el resto constituido por fibras provenientes del área premotora (30%) y corteza somatosensorial primaria (40%).

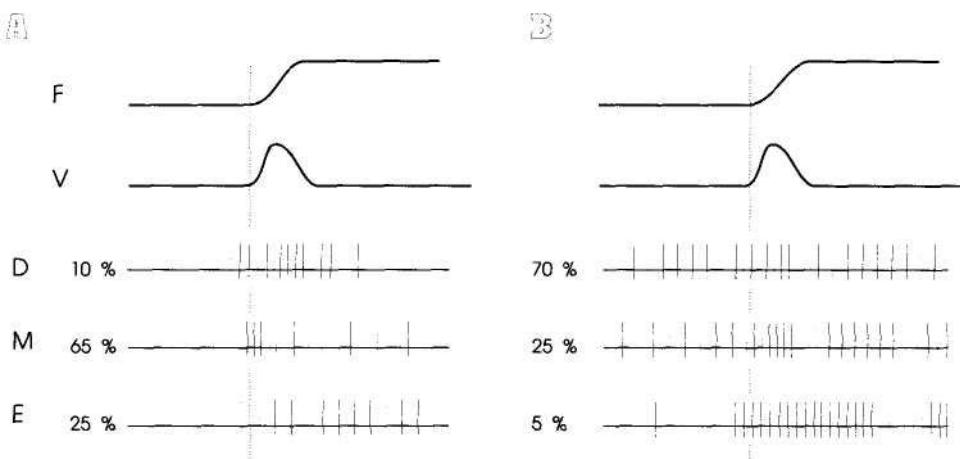


**Figura 10.9** "Homúnculo" motor en la circunvolución prerrostral (giro precentral). Compárese con el homúnculo sensorial (Fig. 4.8), (Modificado de Penfield y Rassmussen, 1950).

La mayor parte del haz piramidal (aproximadamente 1.000.000 de fibras) está compuesto por los axones descendentes de neuronas piramidales pequeñas de proyección de las áreas mencionadas. Nótese que los axones originados en las células piramidales gigantes de Betz (unas 30.000) son una porción minoritaria del haz piramidal. Como es regla para las proyecciones subcorticales no talámicas de la corteza cerebral, las neuronas de proyección están ubicadas en la capa cortical V de las distintas áreas que dan origen al haz corticoespinal.

La proyección corticoespinal originada en la corteza motora primaria participa en el control de los músculos distales de los miembros (Capítulo 8). Para ello influye sobre:

- Las motoneuronas  $\alpha$ , a través de una vía monosináptica.
- Las motoneuronas  $\gamma$ , a través de una vía multisínaptica (esta es la base de la coactivación  $\alpha$ - $\gamma$ ).
- Las interneuronas participantes en los diferentes reflejos segmentarios medulares. A través de este mecanismo interneuronal, la activación de un "pool" determinado de motoneuronas se acompaña de inhibición de las motoneuronas de los antagonistas. Insistimos una vez más en que las vías descendentes de control del movimiento voluntario utilizan los mismos mecanismos segmentarios de los reflejos medulares, es decir, el "sistema operativo" del que hablaremos anteriormente.
- Sistemas descendentes del tronco encefálico que controlan músculos distales (haz rubroespinal) y postura (haces vestibuloespiniales y reticuloespiniales).



**Figura 10.10** Actividad de neuronas dinámicas (D), estáticas (E) y mixtas (M) en la corteza motora (A) y núcleo rojo (B) durante una contracción muscular isométrica voluntaria. F: fuerza aplicada; V: velocidad de cambio de la fuerza. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

Mediante estudios electrofisiológicos se ha verificado que las neuronas de la corteza motora primaria codifican tanto la *trayectoria* como la *fuerza del movimiento a ejecutarse*. Estos estudios han sido realizados en monos con microelectrodos de registro implantados en el área 4, y entrenados para realizar distintos movimientos flexores y extensores. La descarga de las neuronas corticales varía tanto en función del tipo de movimiento a realizar como de la fuerza que se opone al movimiento.

En el mismo modelo experimental se verifica que existen tres tipos de patrones de actividad en neuronas corticales: dinámico, estático y mixto, esquematisados en la Fig. 10.10. Las *neuronas corticales dinámicas* descargan sólo brevemente al aplicarse la fuerza y codifican la *velocidad de desarrollo de la fuerza*. Las *neuronas corticales estáticas* descargan durante toda la aplicación de la fuerza y codifican el *nivel de fuerza*. Las *neuronas corticales mixtas* tienen propiedades intermedias.

En la Fig. 10.10 se muestra un registro de actividad de los tres tipos de neuronas detectables en la *corteza motora primaria* y en el *núcleo rojo* durante una contracción muscular isométrica, y los porcentajes relativos de células detectadas. De este registro puede deducirse que la *corteza motora primaria* está vinculada con los aspectos *estáticos y dinámicos* del movimiento, mientras que el *núcleo rojo* está vinculado más al control de la velocidad de desarrollo de la fuerza (70% de las neuronas detectadas mostraron una respuesta dinámica).

Otro aspecto de interés surgido de la aplicación de métodos de registro electrofisiológico de neuronas de la corteza motora fue la verificación de que estas neuronas poseen *campos receptivos periféricos* semejantes a los de la corteza somatosensorial. Algunas neuronas motoras responden a estímulos táctiles, otras a la

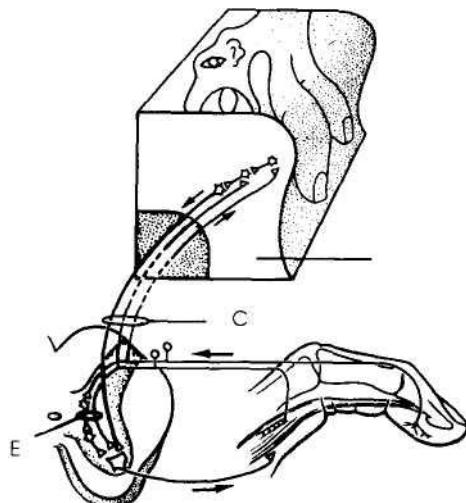
rotación articular, y otras a la longitud o tensión de los músculos y zonas cutáneas respectivas. La forma en que esta información sensorial llega a la corteza motora es doble:

- Desde la *corteza somatosensorial*, a través de conexiones córtico-corticales.
- Desde núcleos de proyección específica del *tálamo*.

Las observaciones sobre campos receptivos periféricos en neuronas motoras han dado origen al concepto de *reflejo transcortical*, cuya actividad va en paralelo con el reflejo de estiramiento (Fig. 10.11). En condiciones normales y durante el desarrollo de un movimiento habitual, los cambios en longitud y tensión del músculo son controlados reflejamente a nivel medular por los mecanismos que hemos analizado en el Capítulo 9. Ante una fuerza inesperada interpuesta en la ejecución del movimiento, se desencadena el *reflejo transcortical*, que conduce a la modificación de la fuerza codificada por la actividad de neuronas de la corteza motora con el fin de superar el obstáculo. Existen así dos niveles de control reflejo (y de intensidad de respuesta) a partir de un cambio de longitud y tensión en el músculo:

- Un *nivel medular*, mediado por los reflejos de estiramiento y tensión.
- Un *nivel cortical*, mediado por el reflejo transcortical.

El desarrollo de *vías en paralelo de control motor descendente* hace que no todos los movimientos estén bajo el control de la corteza motora. En distintas sitúan-



**Figura 10.11** Reflejo transcortical. Nótese la presencia de los arcos espinal (E) y cortical (C). (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

ciones el SNC cambia de vía descendente de control para producir el mismo tipo de actividad motora. Por ejemplo, el masticar y el morder como defensa ante un ataque comprenden el mismo grupo de músculos mandibulares. Sin embargo, en el primer caso no hay descarga de neuronas corticales y sí en el segundo.

Numerosas observaciones similares a la aquí mencionada conducen a tres conclusiones acerca de los mecanismos centrales de control de la función motora:

- a) El SNC puede efectuar el control del mismo grupo muscular con distintas zonas centrales, y cambiar fácilmente de uno a otro tipo de control.
- b) El contexto emocional y el grado de automatismo del acto motor determinan qué zonas del SNC participan en el control del movimiento.
- c) La corteza motora primaria está especializada en la génesis de movimientos finos y fraccionados, más que en la inducción de descargas rítmicas y automáticas de contracción muscular.

## 10.6 PROGRAMA MOTOR CENTRAL

Señalamos anteriormente que en todo movimiento voluntario hay un plan de acción que precede a la ejecución realizada por la corteza motora primaria. Este *programa motor central* comprende tanto la secuencia de la contracción de grupos musculares como la intensidad de contracción de cada músculo. Equivale a un programa complejo de una PC (p. ej., una base de datos o una planilla electrónica). Para su ejecución, el programa motor central utiliza el "sistema operativo" medular (los programas de movimientos básicos contenidos en la médula).

Tres regiones corticales participan en el programa motor central (Fig. 10.12):

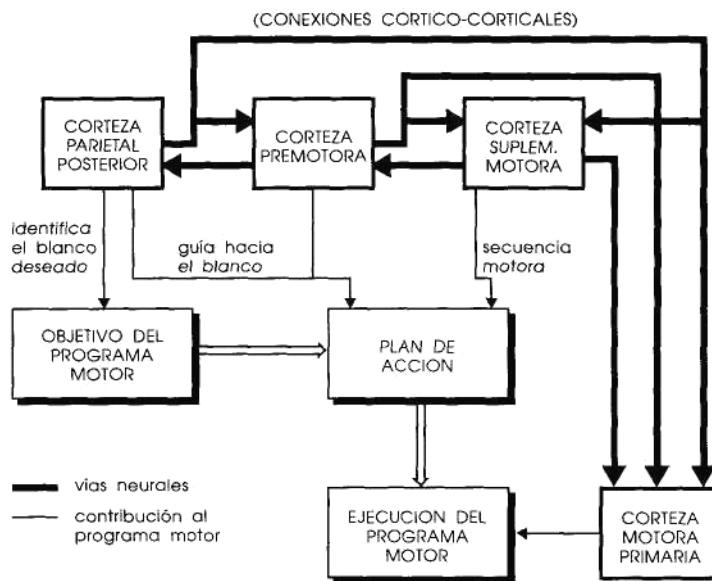
- 1) El *área motora suplementaria*.
- 2) La *corteza premotora*.
- 3) La *corteza parietal posterior*.

Tanto en el *área motora suplementaria* como en la *corteza premotora* hay *representaciones completas* de los grupos musculares corporales. Dos aspectos funcionales, sin embargo, diferencian a estas regiones de la corteza motora primaria:

- a) El umbral de estimulación eléctrica para producir movimientos es más alto.
- b) Los movimientos inducidos por la estimulación eléctrica son más complejos y frecuentemente bilaterales.

El *área motora suplementaria* y la *corteza premotora*:

- a) Proyectan somatotópicamente a la corteza motora primaria.
- b) Reciben proyecciones córtico-corticales de la corteza parietal posterior (áreas 5 y 7).



**Figura 10.12** Áreas motoras corticales participantes en el programa motor central.

- c) Reciben proyecciones subcorticales del tálamo. En estas proyecciones talámicas existe una cierta diferenciación: (1) el *área motora suplementaria* recibe conexión desde las porciones del tálamo a las que proyecta el globo pálido; (2) el *área premotora* recibe conexión desde las porciones del tálamo a las que proyecta el cerebelo.

La aplicación de la tomografía de emisión de positrones ("positrón emission tomography", PET) ha permitido por primera vez el *estudio dinámico del cerebro humano* por métodos no invasivos. Esta técnica combina la tomografía computada con la inyección de isótopos que emiten positrones de vida muy corta e inocuos para el hombre ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ). Mediante la introducción de estos isótopos en moléculas de interés metabólico, como la glucosa o ciertos neurotransmisores, puede representarse gráficamente la distribución y desaparición de dichas sustancias en el SNC. Por ejemplo, la *actividad en las neuronas* se relaciona directamente con la *utilización de glucosa*. Si se usa 2-desoxiglucosa marcada con  $^{18}\text{F}$ , el compuesto penetra en la neurona y es fosforilado como la glucosa, pero no progresa más allá en el metabolismo ni puede salir de la célula. Constituye así un método adecuado para el estudio de la activación metabólica de áreas cerebrales "in vivo" mediante su identificación tomográfica por el PET. Otros métodos utilizan el PET con gases inertes como el  $^{133}\text{Xe}$ , los cuales dan idea del flujo sanguíneo en áreas cerebrales localizadas.

Con las metodologías mencionadas se ha visto que en voluntarios sanos sometidos a *pruebas motoras simples* (mantener un resorte entre el pulgar e índice), sólo hay aumento de la actividad metabólica y flujo sanguíneo en la zona de la cor-

*corteza motora primaria* (área 4) y *sensitiva primaria* (áreas 3,2,1) contralateral correspondiente a la mano. Si la prueba consiste en ejecutar una *secuencia compleja* de movimientos digitales, a las áreas anteriores activadas en el hemisferio contralateral se les agrega la *corteza suplementaria motora*, pero en este caso de ambos hemisferios. Si, por último, la prueba consiste en *repasar mentalmente* la secuencia de movimientos digitales, pero sin efectuarla, sólo se activan las *áreas suplementarias motoras* de ambos hemisferios. Estos resultados indican que el *área motora suplementaria* participa en el programado de las secuencias motoras. *El área motora suplementaria es fundamental en la génesis de los movimientos con marco de referencia en el espacio intrapersonal.*

La *corteza premotora* es importante en los movimientos de *proyección* de los miembros superiores bajo guía sensorial, visual o táctil. La corteza premotora envía inervación al sistema descendente *medial* del tronco encefálico, sobre todo al haz reticuloespinal, y en paralelo (a través del haz corticoespinal), al grupo *ventromedial* de motoneuronas espinales. A su vez, la corteza premotora recibe proyección desde la corteza parietal posterior y desde la zona del tálamo a la cual proyecta el cerebelo. Mediante estudios electrofisiológicos se ha verificado que la corteza premotora participa en las fases iniciales de los *movimientos de orientación hacia el blanco visual o táctil*. *La corteza premotora es fundamental en la génesis de los movimientos con marco de referencia en el espacio extrapersonal.*

La información cortical *espacial* sobre el blanco visual o táctil del movimiento voluntario es provista por la *corteza parietal posterior*, área cortical que, estrictamente, es un área de procesado sensorial de alto orden (o corteza sensitiva secundaria: ver Capítulo 16). La lesión de la corteza parietal posterior produce incapacidad para establecer coordenadas espaciales adecuadas en relación con un movimiento, y para responder a estímulos visuales o táctiles contralaterales. En la corteza parietal posterior se encuentran neuronas que descargan sólo cuando se alcanza el objeto deseado. Esta porción de la corteza cerebral *participa en la descodificación de los estímulos sensoriales utilizados para guiar el movimiento de los miembros.*

Lo hasta aquí expuesto indica que la corteza cerebral participante en el control de los movimientos voluntarios presenta un patrón de organización modular. No existen "centros" donde un movimiento se codifique en su totalidad, sino módulos que transforman la información compleja que reciben y la trasmiten a otros módulos (corticales o subcorticales). Este es un claro ejemplo de procesado "en paralelo", por distribución, de la información neural.

De lo hasta aquí analizado, queda claro que la caracterización de un proceso como "motor" o "sensorial" no debe entenderse como una diferenciación absoluta. Aun en el caso del "programa motor", hay combinación de elementos sensoriales y motores, y la presencia de campos receptivos en las neuronas de la corteza motora indica claramente la difusa interfase que existe entre "lo sensorial" y "lo motor". Es improbable que un conjunto de instrucciones motoras esté sólo vinculado a una estructura: es un procesado en paralelo y/o en serie, cuyo fin es alcanzar el objetivo deseado.

## 10.7 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Nombrar tres signos motores observables en un gato con sección entre los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores.
- Señalar qué ocurre en este animal después de: (a) sección de la raíces anteriores; (b) sección de las raíces posteriores; (c) sección combinada de raíces anteriores y posteriores.
- Identificar en un esquema cuatro influencias descendentes sobre el tono muscular.
- Señalar en el esquema anterior, dos componentes de la formación reticular participantes en el control del tono; indicar cómo se modifica su influencia después de la sección entre los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores.
- En el mismo esquema, indicar cómo se modifica el cuadro de espasticidad luego de la sección unilateral de: (a) núcleo de Deiters; (b) corteza del lóbulo anterior del cerebelo. Mencionar qué ocurre después de la sección de las raíces posteriores.
- Enunciar una propiedad de la rigidez alfa y una de la gamma. Identificar el principio que las rige.
- Enumerar tres propiedades de la rigidez.
- Enumerar tres propiedades de la espasticidad.
- Nombrar dos diferencias y dos semejanzas entre los cuadros de descerebración y descorticación en el hombre.
- Nombrar tres componentes y tres funciones del aparato vestibular.
- Hacer un esquema de las células receptoras del aparato vestibular, del mecanismo fisiológico de recepción y de sus conexiones neurales aferentes y eferentes.
- En un diagrama de los conductos semicirculares horizontales demostrar la coordinación en la respuesta de ambos durante un movimiento de giro y después de interrumpirlo, y su resultado en la actividad eléctrica de ambos nervios auditivos. Indicar cómo cambian los movimientos oculares.
- Nombrar al receptor, función fisiológica y principal efecto de la actividad (a) dinámica; (b) estática, del aparato vestibular.
- Hacer un esquema de las conexiones centrales del vestíbulo y de sus cuatro núcleos, ubicando los circuitos por los que: (a) participa en el mantenimiento de la postura; (b) coordina los movimientos corporales; (c) mantiene fija la posición ocular durante el movimiento.
- Nombrar dos pruebas que avalen la existencia de un programa modular de la marcha.
- Identificar tres influencias descendentes y una periférica que modifican el programa de la marcha.
- Enumerar dos semejanzas y dos diferencias en la función fisiológica de los haces espinocerebelosos dorsal y ventral.

- Nombrar cuatro regiones corticales participantes en el control del movimiento voluntario.
- Nombrar tres aspectos comunes a todo acto motor voluntario.
- Identificar cuatro destinos de la proyección corticoespinal.
- Nombrar una similitud y una diferencia entre las neuronas de la corteza motora primaria y las del núcleo rojo en relación a la actividad estática y dinámica durante el movimiento voluntario. Atribuir significado fisiológico a las diferencias.
- Hacer un esquema del reflejo transcortical.
- Identificar dos sitios de origen de las proyecciones sensoriales a las neuronas de la corteza motora; explicar la existencia de campos receptivos en estas neuronas corticales.
- Nombrar las tres regiones participantes en el plan motor central y atribuirles una función a cada una de ellas.
- Representar en un esquema anatómico los datos de PET durante: (a) prueba motora simple; (b) prueba motora compleja; (c) repaso mental de una prueba motora compleja.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cohén, A.H.; Rossignol, S., Grillner, S. *Neural Control of Rhythmic Movements in Vertebrates*, Wiley, N. York. 1986.
- Gandevia, S.C. Roles for perceived voluntary motor commands in motor control. *Trends in Neurosciences*. 1987, 10: 61.
- Kennedy, P. Corticospinal, rubrospinal and rubro-olivary projections: A unifying hypothesis. *Trends in Neurosciences*. 1988, 13: 474.
- Lemon, R. The output map of the primate motor cortex. *Trends in neurosciences*. 1988, 11:501.
- Motor Areas of the Cerebral Cortex*, Ciba Foundation Symposium n 132, Wiley, N. York, 1987.
- Pompeiano, O., Allum, J.H.J (ed.) *Vestibuloespinal Control of Posture and Movement*, Elsevier, Amsterdam. 1988.
- Wiesendanger, M. Redistributive function of motor cortex. *Trends in Neurosciences*. 1986, 9: 120.



# *Fisiología del cerebelo y de los ganglios básales*

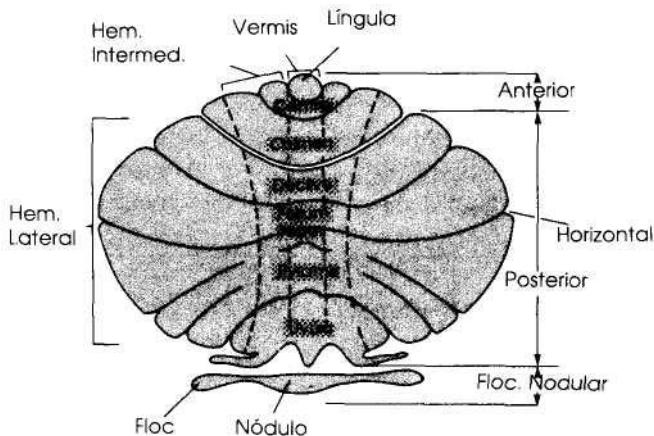
## **11.1 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL CEREBELO**

Se recomienda al lector que para el análisis fisiológico que sigue tenga presente la estructura anatómica y microscópica del cerebelo. El cerebelo ocupa la mayor parte de la fosa craneana posterior. Sus neuronas se distribuyen en la *corteza cerebelosa*, y en tres pares de *núcleos*:

- a) *Fastigio*.
- b) *Interpósito* (globoso + emboliforme).
- c) *Dentado*, ubicados en el interior de los hemisferios cerebelosos.

El cerebelo, que representa en peso el 10% del cerebro, contiene el 50% de las neuronas cerebrales. La estructura del cerebelo está muy sistematizada y es semejante en todo el órgano, lo que sugiere una función básica común, modificada por el tipo de información que recibe cada zona en particular.

A pesar de que existe una amplia representación somatotópica del sistema motor y sensorial en el cerebelo, la ablación o lesión cerebelosa no produce déficit sensorial apreciable. El cuadro típico de la lesión del cerebelo, y que ayuda a la identificación fisiológica de su función, está constituido por la *ataxia motora* o incoordinación de movimientos, la *inestabilidad* y la *hipotonía muscular*. La fun-



**Figura 11.1** Divisiones anatómicas del cerebelo. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

ción más importante del cerebelo es la *coordinación de la actividad motora y de la postura mediante el ajuste indirecto de los principales sistemas motores descendentes*.

Es probable que el cerebelo (que, como dijimos, contiene el 50% de la población neuronal cerebral) desempeñe otras funciones adicionales a las motoras mencionadas. Esta es un área de investigación en plena actividad; existen evidencias sobre la participación del cerebelo en procesos de *coordinación visceral* y en procesos cognitivos como el *aprendizaje* y la *memoria de procedimiento*, que veremos al tratar dichas funciones.

Para realizar su función de *coordinación motriz*, el cerebelo actúa como un *comparador* de la intención con la actividad motora realizada. Para ello emplea:

- La recepción de información sobre el *plan motor* de las estructuras centrales ("retroalimentación interna" o "descarga corolario").
- La recepción de información sobre la *periferia* por vías sensoriales originadas en piel, músculos y articulaciones ("retroalimentación externa").
- La proyección a los grupos neuronales que constituyen los *sistemas descendentes motores*.

Esta comparación del "plan" con la "ejecución del plan" le permite al cerebelo apreciar posibles desvíos y corregirlos, no por acción directa sobre las motoneuronas, sino por *influencia indirecta* a través de las vías motoras descendentes. La función del cerebelo se modifica por la experiencia, de aquí la importancia que se le atribuye en el aprendizaje motor.

El cerebelo recibe información de tres orígenes:

- La *periferia*.
- El *tronco del encéfalo*.

c) La *corteza cerebral*.

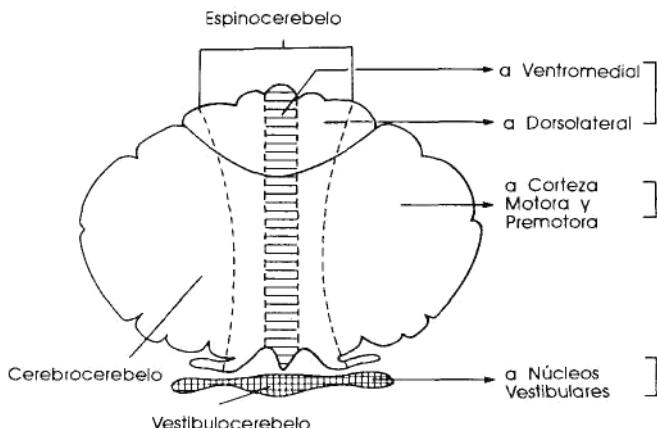
Las vías que entran al cerebelo envían colaterales a los núcleos cerebelosos y a la corteza cerebelosa. La salida de la corteza cerebelosa pasa siempre por los núcleos cerebelosos (con excepción de la correspondiente a la corteza del lóbulo floculonodular que pasa por los núcleos vestibulares). Esta particularidad permite que los núcleos cerebelosos realicen la comparación de la información de entrada con la elaboración que ha realizado la corteza cerebelosa. Las vías de entrada y salida del cerebelo se proyectan por los tres pares de *pedúnculos cerebelosos*: superior, medio e inferior.

En la Fig. 11.1 se esquematiza la división macroscópica del cerebelo:

- Dos fisuras transversas lo dividen en tres lóbulos (*anterior, posterior, floculonodular*).
- Dos líneas longitudinales lo dividen en una porción medial (o **vernros**) y otras dos laterales (o *hemisferios cerebelosos*).
- Cada hemisferio está compuesto por una parte *intermedia* y otra *lateral*.

Desde el punto de vista fisiológico tiene importancia recordar que cada porción de la corteza cerebelosa proyecta a un grupo de núcleos cerebelosos, siguiendo la siguiente distribución:

- El **vermis** proyecta al **núcleo fastigio**.
- La porción *intermedia* del hemisferio cerebeloso proyecta al núcleo *interpósito*.



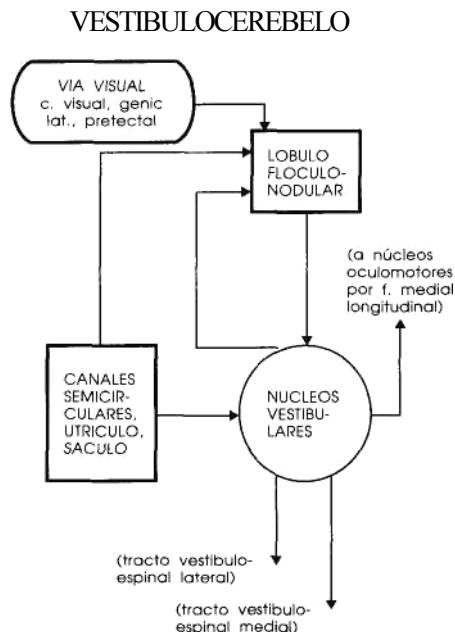
**Figura 11.2** División funcional del cerebelo. El espinocerebelo comprende una zona medial que proyecta a las vías descendentes motoras ventromediales y una zona lateral que proyecta a las vías descendentes dorsolaterales. El cerebrocerebelo proyecta, vía tálamo, a la corteza motora y premotora. El vestibulocerebelo proyecta a los núcleos vestibulares. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

- La porción *lateral* del hemisferio cerebeloso proyecta al núcleo *dentado*.
- El lóbulo *floculonodular* proyecta a los núcleos *vestibulares*.

A su vez, cada grupo de núcleos cerebelosos proyecta a los *sistemas descendentes motores*, conectando a las áreas de la corteza cerebelosa de la siguiente forma (Fig. 11.2):

- a) El *vermis*, a través del fastigio, proyecta a los sitios de origen del sistema *ventromedial*: corteza premotora y núcleos motores del tronco encefálico.
- b) El área *intermedia* del hemisferio cerebeloso, a través del interpósito, proyecta a los sitios de origen del sistema *dorsolateral*: corteza motora y núcleo rojo.
- c) El área *lateral* del hemisferio cerebeloso, a través del dentado, proyecta a las regiones corticales de *planificación motora* (corteza motora suplementaria, corteza premotora, corteza parietal posterior) y a la corteza motora; las proyecciones de los núcleos cerebelosos a la corteza cerebral son multisinápticas y hacen relevo en el tálamo.
- d) El lóbulo *floculonodular*, a través de los núcleos vestibulares, proyecta al sistema *ventromedial*.

En la Fig. 11.2 se esquematizan las tres divisiones funcionales del cerebelo:



**Figura 11.3 Aferencias y eferencias del vestíbulocerebelo.**

## ESPINOCEREBELO MEDIAL

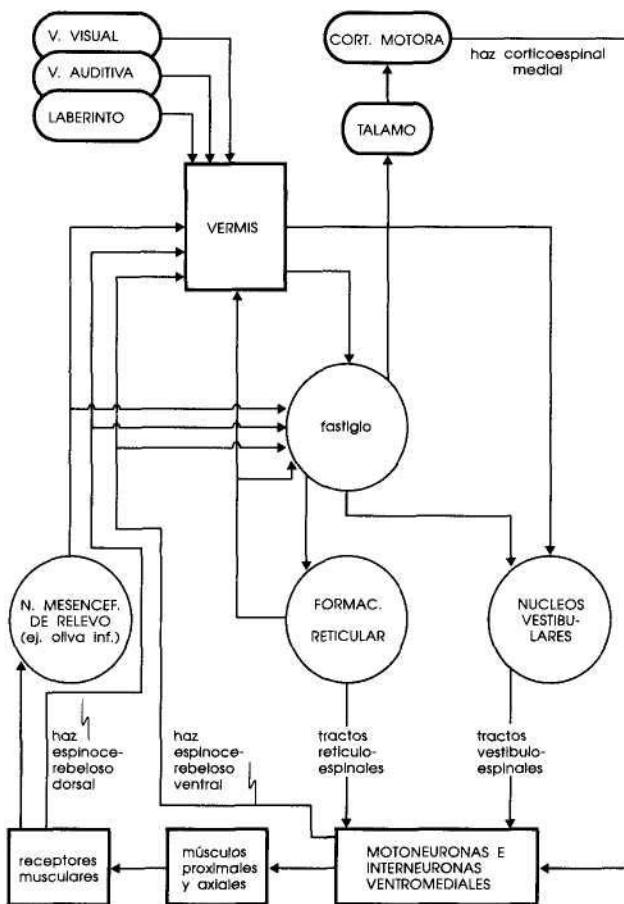


Figura 11.4 Aferencias y eferencias de la porción medial del espinocerebelo.

- 1) *Vestibulocerebelo*, compuesto por el lóbulo flocculonodular.
- 2) *Espinocerebelo*, compuesto por el vermis y la porción intermedia de los hemisferios cerebelosos.
- 3) *Cerebrocerebelo*, compuesto por la porción lateral de los hemisferios cerebelosos.

Las diferentes vías neurales aferentes y eferentes de estas divisiones fisiológicas del cerebelo se resumen en las Fig. 11.3, 11.4, 11.5 y 11.6.

El *vestibulocerebelo* es la parte filogenéticamente más antigua del cerebelo, por lo que recibe el nombre de "arquicerebelo". Su función es el control de la *postura* y de los *movimientos oculares*. Recibe información vestibular de forma directa desde el laberinto, y a través de los núcleos vestibulares. También recibe informa-

## ESPINOCEREBELO LATERAL

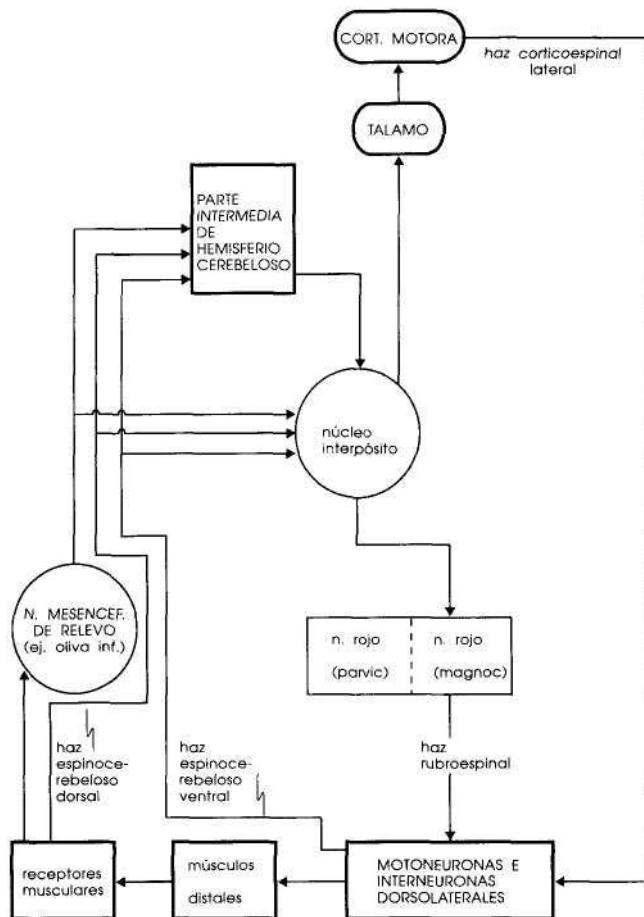


Figura 11.5 Aferencias y eferencias de la porción lateral del espinocerebelo.

ción visual desde el cuerpo geniculado lateral, área pretectal y corteza visual primaria. La salida del vestibulocerebelo es a través de los núcleos vestibulares (Fig. 11.3).

El *espinocerebelo* recibe información desde la médula espinal a través de los haces espinocerebelosos, y también información auditiva, visual y vestibular. Estas proyecciones están organizadas somatotópicamente, existiendo dos representaciones corporales independientes. Sobre estas mismas representaciones llega información de la corteza motora y de la somatosensorial, por lo que la información central y periférica se distribuye en la misma región cerebelosa. Esta somatotopia indica la *función comparadora de plan motor y ejecución* que cumple el cerebelo.

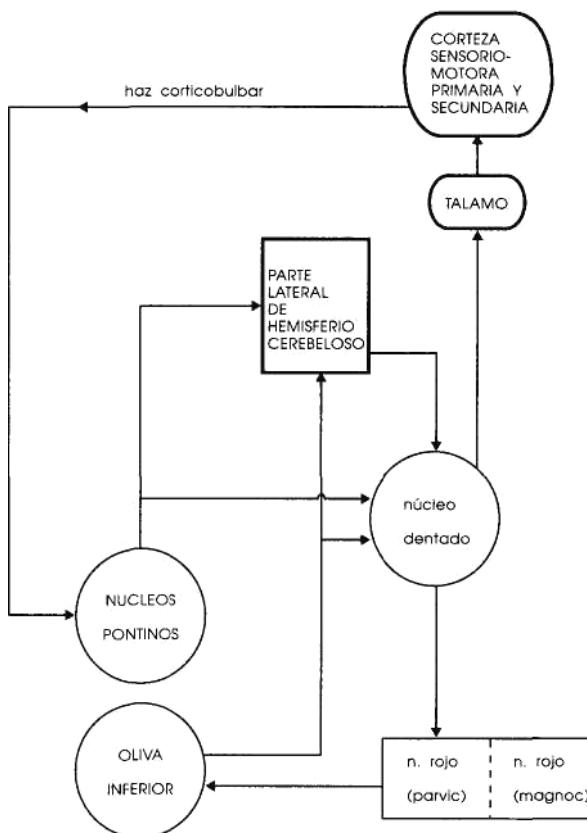


Figura 11.6 Aferencias y eferencias del cerebrocerebelo.

La proyección que llega al cerebelo desde la médula lo hace:

- Directamente (a través de los haces espinocerebelosos ventral y dorsal).
- Indirectamente (desde los núcleos de relevo mesencefálicos, como la oliva inferior).

Hemos mencionado ya la información que llevan los haces espinocerebelosos: el dorsal, información aferente periférica de músculos y articulaciones; el ventral, información sobre la activación de las motoneuronas (a través de las células de Renshaw).

El espinocerebelo proyecta de manera diferencial a centros motores descendentes (Fig. 11.2, 11.4 y 11.5). El vermis proyecta a los sitios de origen del sistema ventromedial; la zona intermedia, a los sitios de origen del sistema dorsolateral contralateral (al ser los haces rubroespinal y corticoespinal cruzados, las lesiones unilaterales de esta porción del cerebelo producirán déficit ipsilateral).

La función del espinocerebelo es doble:

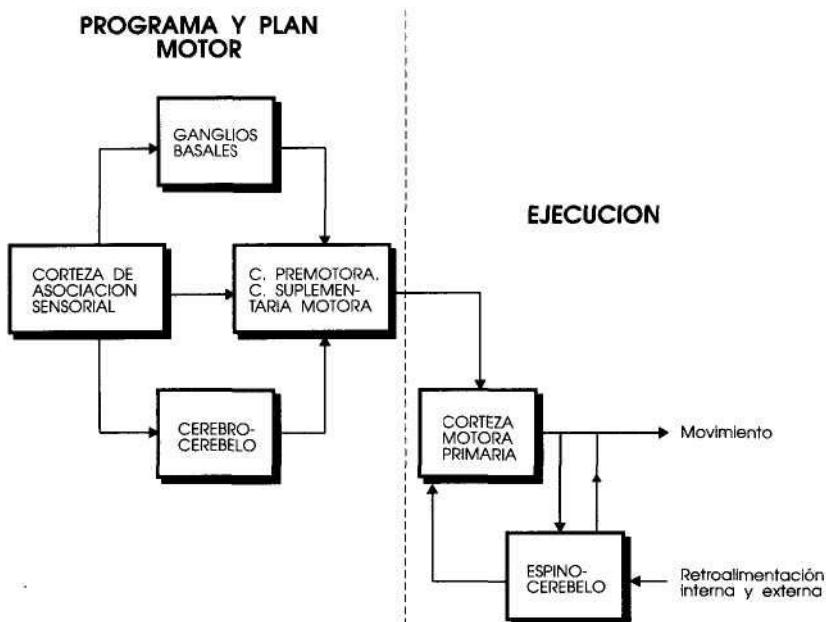
- Control de la ejecución del movimiento.*
- Modulación del tono muscular y postura.*

El *espinocerebelo* regula al sistema motor a fin de *corregir pequeñas variaciones de carga y disminuir el temblor fisiológico* durante el movimiento. Compara para ello el plan motor (información que le llega somatotópicamente desde la corteza cerebral) con el resultado de la ejecución (feedback sensorial), que se proyecta en las mismas zonas de la corteza cerebelosa.

Las neuronas del núcleo interpósito y fastigio comienzan a descargar *sólo después* de la descarga de neuronas de la corteza motora, y esta descarga se modula por el movimiento. En la lesión del espinocerebelo se produce ataxia (incoordinación), dismetría y temblor, así como imposibilidad de realizar contracciones rápidas sucesivas de músculos agonistas y antagonistas (*adiadococinesia*). La incoordinación de los músculos de la fonación produce alteración del lenguaje (*disartria cerebelosa*).

La lesión del espinocerebelo produce también hipotonía muscular, debida a la desaparición de la influencia estimulatoria ejercida por el fastigio vía núcleo de Deiters (Capítulo 10). Nótese que en clínica las lesiones cerebelosas suelen afectar tanto a la corteza como a los núcleos cerebelosos, por lo que rara vez se da la situación de liberación de la actividad de los núcleos cerebelosos, y consecuente hipertonia, obtenida por la lesión exclusiva de la corteza cerebelosa del lóbulo anterior en el gato descerebrado (Fig. 10.1).

*El cerebrocerebelo participa en el planeamiento de los movimientos de los miembros.* La única información que recibe proviene de la corteza cerebral, a través de los núcleos pontinos. El cerebrocerebelo no recibe información periférica.

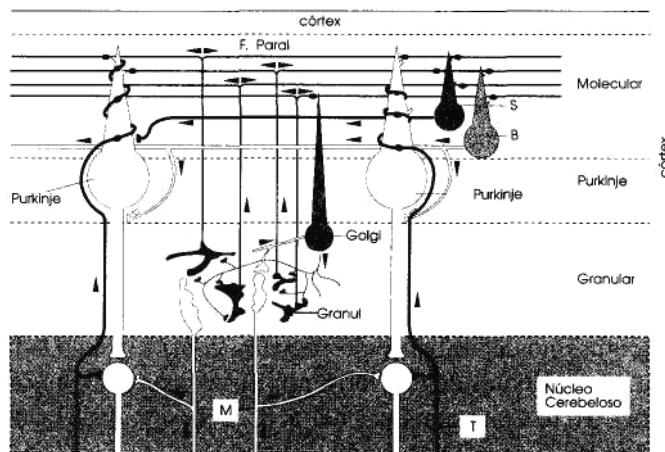


**Figura 11.7** Estructuras participantes en la programación, planificación y ejecución del movimiento.

La salida del cerebrocerebelo está a cargo del n úcleo dentado, que proyecta al n úcleo ventral lateral del tálamo, y desde aquí a la corteza premotora y motora. Existe tambi én una proyecci ón al n úcleo rojo en su regi ón parvigelular (la que no tiene conexi ón con la m édula); el n úcleo rojo env ía proyecci ón recíproca, a trav és de la oliva inferior, al cerebelo. Si se congela mediante una sonda criogénica el dentado en monos, se produce, por inactivaci ón transitoria de esta estructura, una marcada lentitud para iniciar los movimientos (*bradiquinesia*). Este experimento indica que el n úcleo dentado (es decir, el cerebrocerebelo) provee una *facilitaci ón de base* para la funci ón de la corteza cerebral en la planificaci ón del movimiento. En el esquema de la Fig. 11.7 se representa la hip otesis actual sobre la participaci ón del cerebelo en la generaci ón y ejecuci ón del movimiento.

## 11.2 ORGANIZACI ÓN CELULAR DEL CEREBELO

Hemos mencionado que la estructura histol gica del cerebelo es homogénea en todo el órgano, independientemente de la funci ón que cumpla la regi ón examinada. Como se representa en la Fig. 11.8, la corteza cerebelosa se divide en tres capas: *molecular*, *de células de Purkinje* y *granular*.



**Figura 11.8** Estructura histol gica del cerebelo. Para su descripci ón v ease el texto. F. Paral: fibra paralela; S: célula estrellada; B: célula en cesto; Granul: célula granulosa; M: fibra musgosa; T: fibra trepidadora. (Modificado de Eccles y col., 1967).

Son cinco los elementos celulares presentes en el cerebelo:

- Las *células de Purkinje*, que constituyen la única neurona de salida de la corteza cerebelosa. Las células de Purkinje utilizan GABA como neurotransmisor y son por lo tanto inhibitorias.
- Las *células granulosas*, interneuronas excitatorias origen de las fibras paralelas.

- c) Tres interneuronas inhibitorias: la *célula de Golgi* (la que con las fibras musgosas y las dendritas de las células granulares forman los glomérulos), la *célula estrellada* y la *célula en cesto*.

Las distintas aferencias que llegan al cerebelo, y que viéramos en el punto anterior, lo hacen por una de estas dos vías:

- a) Las *fibras musgosas*, que constituyen la aferencia más importante y que comprenden la casi totalidad de las entradas al cerebelo.
- b) Las *fibras trepadoras*, originadas en la oliva inferior.

Ambas vías de entrada envían una colateral estimulatoria a los núcleos cerebelosos, antes de proseguir hacia a la corteza cerebelosa (Fig. 11.8).

Las *fibras musgosas* ejercen una influencia estimulatoria indirecta sobre las células de Purkinje a través de las células granulosas, sobre las cuales hacen sinapsis. Las células granulosas dan origen a *las fibras paralelas*, que activan a las dendritas de las células de Purkinje, a nivel de la capa molecular. La disposición de las fibras paralelas en relación con los árboles dendríticos de las células de Purkinje se asemeja a la de los cables telefónicos en su contacto con los postes que los sostienen. Cada célula de Purkinje recibe información de unas 200.000 fibras paralelas, y cada fibra paralela hace contacto con miles de células de Purkinje aliñeadas perpendicularmente (Fig. 11.8).

Las *fibras trepadoras*, en cambio, tienen una distribución totalmente distinta. Se originan en la oliva inferior, y "como enredadera" ascienden por una de las células de Purkinje, haciendo varios contactos sinápticos con ella. Este vínculo es casi individual, encontrándose comúnmente una sola fibra trepadora por célula de Purkinje.

La conexión sináptica entre la fibra trepadora y la célula de Purkinje es la más fuerte detectada en el SNC: un potencial de acción en la fibra trepadora es capaz de producir un PEPS gigante en la célula Purkinje, el cual descarga, no sólo un potencial de acción, sino una salva de potenciales, constituyendo la llamada "espiga compleja". Los terminales de las fibras musgosas, por el contrario, se comportan como sinapsis excitatorias comunes del SNC, necesitándose la sumación espacial y temporal de PEPS para la descarga de un potencial de acción en la Purkinje ("espiga simple").

Las fibras musgosas descargan espontáneamente a altas frecuencias (50-100 espigas/seg). Son el principal elemento de control de las células de Purkinje, y durante el movimiento o por estímulos sensoriales inducen en las células de Purkinje descargas de espigas simples de alta frecuencia.

Sólo durante el proceso de *aprendizaje motor* se observan espigas complejas en las células de Purkinje, evidencia de la activación de las fibras trepadoras. Esta descarga de las trepadoras modula la respuesta posterior de las células de Purkinje a las fibras musgosas. De acuerdo con esta observación se ha postulado un papel de importancia para las fibras trepadoras en la memoria de procedimiento (ver Capítulo 16).

Nótese que la célula de Purkinje está bajo el control de *tres interneuronas inhibitorias*:

- a) Las células estrelladas y en cesto median la inhibición lateral, aumentando el contraste espacial del estímulo.
- b) Las células de Golgi inhiben recurrentemente la activación de las granulosas y permiten así un "enfocado temporal" de la estimulación, semejante a lo que hace la célula de Renshaw con la motoneurona espinal (Capítulo 9).

En resumen, la información que llega al cerebelo actúa inicialmente estimulando a los núcleos, que a su vez son el sitio de salida del "output" cerebeloso. Este circuito es modulado por la célula de Purkinje, que provee una señal inhibitoria para los núcleos. Las células de Purkinje se activan por dos vías (fibras musgosas y trepadoras), y esta actividad está "enfocada" espacial y temporalmente por interneuronas inhibitorias. Otras influencias modulatorias sobre la corteza cerebelosa, no mencionadas hasta ahora, son proyecciones "en telaraña" noradrenérgicas del locus coeruleus y zonas contiguas, y serotoninérgicas de los núcleos del rafe. Su actividad fisiológica es aún desconocida.

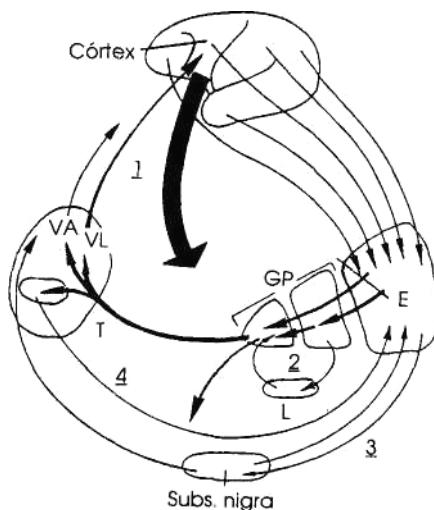
### **11.3 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LOS GANGLIOS BÁSALES**

Por mucho tiempo los ganglios básales fueron considerados el componente más importante del "sistema extrapiramidal". Estos términos, "piramidal" y "extrapiramidal", se aplicaron, y se siguen aplicando en clínica, aunque con base fisiológica objetable, para describir cuadros clínicos más o menos definidos:

- a) Se llama síndrome "piramidal" al síndrome caracterizado por parálisis y espasticidad, y atribuido supuestamente a la lesión exclusiva del haz corticoespinal.
- b) Se llama síndrome "extrapiramidal" al caracterizado por movimientos involuntarios, rigidez e inmovilidad, pero sin parálisis, que se supone causado por alteraciones de los ganglios básales, con integridad de la vía corticoespinal.

Sin embargo, esta clasificación clásica no responde a la realidad fisiológica por diversos motivos:

- No sólo los ganglios básales y el sistema piramidal participan en el control motor. Hemos visto que distintos grupos neuronales del tronco encefálico y del cerebelo también lo hacen.



**Figura 11.9** Resumen de las conexiones aferentes, eferentes e intrínsecas de los ganglios básales. Se distinguen 4 circuitos: (1) neocórtex -> ganglios básales -> tálamo -> neocórtex; (2) segmento externo del globo pálido (GP) -> núcleo subtalámico de Luys (L) -> GP; (3) estriado (E) -> substancia nigra -> E; (4) E -> GP -> tálamo (T) -> E. (Modificado de DeLong y Georgopoulos, 1981).

- Los ganglios básales y la corteza motora no son sistemas independientes, y gran parte de la actividad de los ganglios básales es ejercida a través de la corteza motora y de la vía piramidal.
- La lesión exclusiva del haz piramidal, muy rara en el hombre, produce hipotonía muscular y no espasticidad, como ha podido verificarse experimentalmente en primates. La espasticidad es indicativa del daño de estructuras extrapiramidales, relacionadas con el sistema motor ventromedial.

Analizaremos a continuación la organización fisiológica de los ganglios básales, cuyas alteraciones son de gran relevancia clínica. Los principales componentes de los ganglios básales son tres núcleos subcorticales:

- 1) *Caudado.*
- 2) *Putamen.*
- 3) *Globo pálido.*

Estos núcleos están conectados con otras dos masas de neuronas:

- 4) Un componente diencefálico, *el núcleo subtalámico de Luys.*
- 5) Un componente mesencefálico, la *substancia negra.*

En conjunto, los cinco componentes neuronales mencionados constituyen diversos circuitos cuya alteración da lugar a cuadros clínicos de importancia neurológica, entre ellos, la enfermedad de Parkinson. Las alteraciones de los ganglios básaes se caracterizan por:

- *Movimientos involuntarios.*
- *Pobreza y lentitud de movimientos.*
- *Ausencia de parálisis.*
- *Cambios en la postura y tono muscular.*

## 11.4 CIRCUITOS NEURONALES DE LOS GANGLIOS BÁSALES

Los ganglios básaes reciben conexión de la corteza cerebral y del tálamo, y proyectan principalmente a la corteza cerebral, a través del tálamo (Fig. 11.9). Analizaremos estas conexiones aferentes y eferentes.

Las principales *afecciones de los ganglios básaes* se hacen a nivel del *cuerpo estriado* (denominación que recibe el conjunto caudado-putamen). Otra entrada, de menor importancia, es a través del núcleo subtalámico de Luys.

Las *afecciones estriatales* son tres:

1. *Proyección corticoestriada*, proveniente de toda la corteza cerebral (motor, sensorial, asociación). Constituye la aferencia más importante de los ganglios básaes, y presenta organización somatotópica y un alto grado de convergencia, lo que sugiere que el estriado integra áreas funcionales corticales. Las conexiones predominan en el putamen. La actividad del estriado no está restringida al sistema motor, pues recibe también proyecciones de la corteza sensorial y de asociación.
2. *Proyección talamoestriatal*, originada en los núcleos intralaminares del tálamo (núcleos talámicos de tipo no específico, ver Capítulo 4). Las conexiones predominantes son con el caudado. Los núcleos intralaminares reciben proyección de diversas áreas de la corteza cerebral y de áreas subcorticales.
3. *Proyección nigroestriatal*. La substancia negra es la mayor masa nuclear del mesencéfalo. Comprende una porción compacta ("pars compacta") de células dopaminérgicas pigmentadas, y una porción reticulada ("pars reticulata") de neuronas gabaérgicas no pigmentadas. La proyección nigroestriatal es dopaminérgica y se origina en la "pars compacta" de la substancia negra. Estrictamente, la proyección nigroestriatal no es una aferencia de los ganglios básaes, sino una conexión entre núcleos componentes de éstos.

La *aferencia del núcleo subtalámico de Luys* es única y proviene de la corteza cerebral. Estas aferencias son excitatorias glutamérgicas, principalmente de colaterales de los axones que descienden por el pedúnculo cerebral.

Las *eferencias de los ganglios básales* tienen dos orígenes:

- 1) *Globo pálido.*
- 2) *Substancia negra, "pars reticulata".*

Tanto el pálido como la zona reticulada de la substancia negra proyectan al tálamo motor (sobre los núcleos de proyección específica ventral lateral y ventral anterior), y desde aquí, llegan a la corteza prefrontal y premotora. El pálido también proyecta a los núcleos intralaminares talámicos (los que a su vez proyectan al estriado) y al tallo cerebral. La substancia negra envía una proyección al área pretectal.

En relación con las *conexiones intranucleares*, deben señalarse:

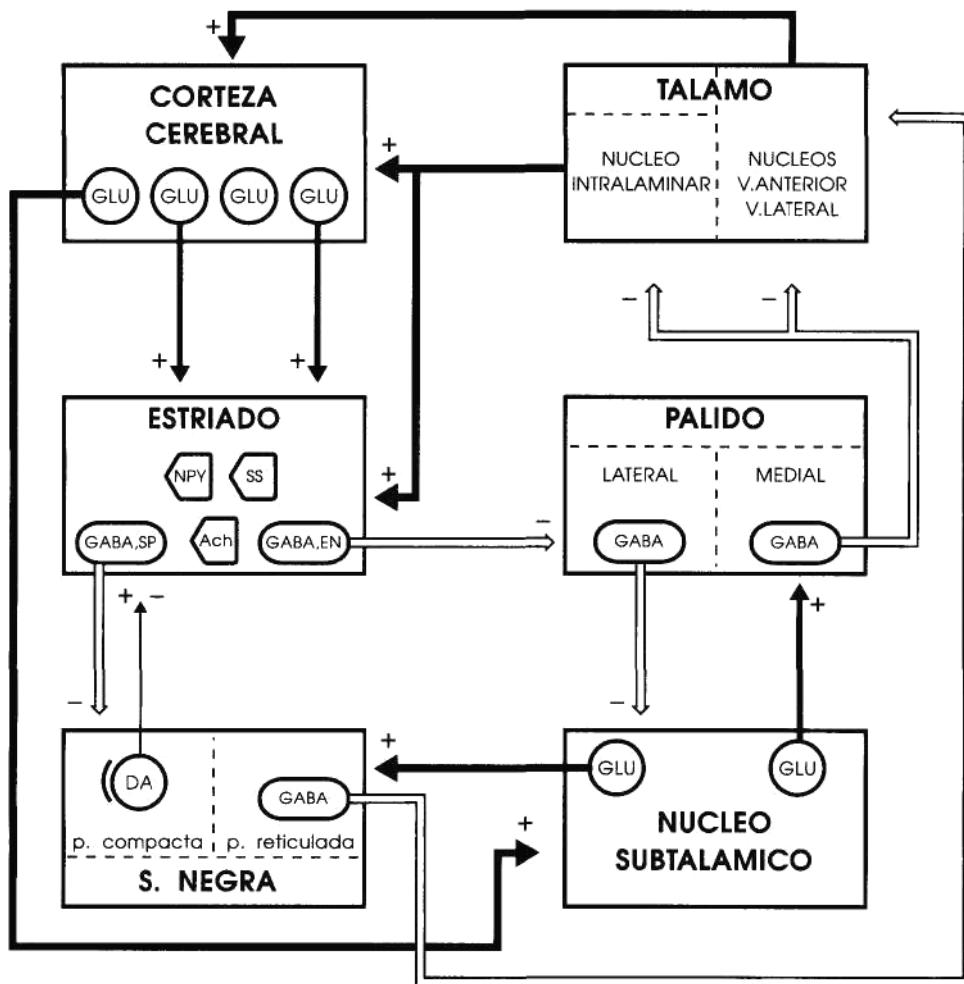
- a) La *proyección nigroestriatal* arriba mencionada.
- b) Una *proyección estriatonigral*, de tipo gabaérgico, entre el estriado (caudado y putamen) y la substancia negra, pars reticulata.
- c) Una *proyección al núcleo subtalámico de Luys* desde el segmento lateral del globo pálido.
- d) Proyecciones desde el núcleo subtalámico de Luys a la *porción medial* del pálido y a la substancia negra, pars reticulata.

En resumen, las conexiones de los ganglios básales pueden esquematizarse en *cuatro circuitos básicos* (Fig. 11.9):

- 1) Neocortex → ganglios básales → tálamo → neocortex.
- 2) Estriado → substancia nigra → estriado.
- 3) Globo pálido → núcleo de Luys → globo pálido.
- 4) Estriado → globo pálido → tálamo → estriado.

En la Fig. 11.10 se representan esquemáticamente la mayoría de estas conexiones, con los neurotransmisores identificados en ellas. Puede verse cómo los *ganglios básales* y la *parte motora del tálamo* forman, en conjunto, circuitos cerrados que reciben información desde amplias porciones del territorio cortical y que proyectan a *áreas corticales de planeamiento motor* (principalmente, área suplementaria motora). La vía de entrada para este circuito es una vía glutamérica originada en la corteza cerebral y que proyecta sobre el estriado.

El *cuerpo estriado* es el origen de vías gabaérgicas y peptidérgicas que conectan con los *núcleos eferentes de los ganglios básales*: el *segmento medial del pálido* y la *substancia negra, pars reticulata*. El GABA coexiste con neuropéptidos (substancia P, encefalinas) en la mayoría de estas neuronas. Tanto el segmento medial del globo pálido como la substancia negra, pars reticulata, envían fibras gabaérgicas al tálamo, que a su vez proyecta a la corteza cerebral.



**Figura 11.10** Neurotransmisores identificados en las diversas proyecciones de los ganglios básales. Glu: glutámico; NPY: neuropéptido Y; SS: somatotatina; SP: substancia P; ACh: acetilcolina; EN: encefalina; DA: dopamina.

Una vía paralela de salida de los ganglios básales se origina en el estriado, conecta con la porción lateral del globo pálido y, a través del núcleo subtalámico de Luys, proyecta a los núcleos eferentes de los ganglios básales (porción medial del pálido y pars reticulata de la substancia negra). La vía estriato-palidal y la proyección del pálido lateral al núcleo de Luys son gabaérgicas, mientras que la que se origina en el núcleo subtalámico de Luys es glutamérgica.

La vía directa desde la corteza cerebral al núcleo subtalámico de Luys es también glutamérgica. El neurotransmisor en las vías originadas en el tálamo hacia el estriado y la corteza cerebral es posiblemente el glutamato.

Existe en el estriado una segregación funcional: el caudado se vincula primordialmente con las funciones *cognitivas*, y el putamen con las *motoras*. El estriado

contiene predominantemente neuronas de proyección gabaérgica (coexistiendo con neuropéptidos). También se observa una pequeña población de interneuronas colinérgicas, y otras que contienen somatostatina y neuropéptido Y.

Mediante técnicas anatómicas y fisiológicas ha podido establecerse que el estriado está dividido funcionalmente en estructuras modulares semejantes a las de la corteza cerebral. Dispersas en una "matriz", se han descrito áreas de 200-600  $\mu\text{m}$  de diámetro que contienen neurotransmisores en común, y que electrofisiológicamente responden de igual manera ante un estímulo determinado ("estriosomas"). Ambas porciones (estriosomas y matriz) reciben conexiones diferenciadas de áreas corticales. En los estriosomas puede identificarse una representación somatotópica semejante a la de la corteza cerebral. Por ejemplo, un conjunto modular descarga ante la flexión de la rodilla y su estimulación provoca la flexión rotuliana.

El análisis comparativo de la fisiología de los *ganglios básales* y *cerebelo* indica la existencia de homologías y diferencias importantes entre sus circuitos. Tanto los ganglios básales como el cerebelo reciben proyección de la corteza cerebral y proyectan de retorno a ella, vía tálamo. Los ganglios básales reciben proyección de la totalidad de la corteza cerebral (corteza motora, sensorial y de asociación), mientras que el cerebelo recibe sólo información, vía núcleos pontinos, de áreas sensoriomotoras.

En relación con sus proyecciones, el cerebelo envía una importante proyección, vía tálamo, a la corteza motora primaria, mientras que los ganglios básales no envían información a la corteza motora primaria, sino al área motora suplementaria. En cuanto a la información periférica, los ganglios básales, a diferencia del cerebelo, no la reciben, y su proyección a los núcleos motores del tronco encefálico es menos importante que en el caso del cerebelo. Como conclusión de esta comparación, puede decirse que el cerebelo está involucrado en forma más directa (*on-line*) en el control del movimiento, mientras que los ganglios básales participan en aspectos más complejos (*planeamiento motor*) y, muy posiblemente, en diversas funciones cognitivas (a través de las conexiones con la corteza de asociación).

## 11.5 FISIOPATOLOGIA DE LOS GANGLIOS BÁSALES

Como hemos mencionado, las alteraciones de los ganglios básales producen movimientos involuntarios, pobreza y lentitud del movimiento, y alteraciones del tono y postura.

Los movimientos involuntarios (llamados disquinesias) comprenden los siguientes tipos:

- a) *Tremor*, movimientos rítmicos, involuntarios y oscilatorios.
- b) *Atetosis*: movimientos lentos, "serpenteantes", de dedos y manos, que también involucran a las partes proximales del miembro.

| Enfermedad          | Fisiopatología   | Cambio neuroquímico                        | Manifestación Clínica   | Frecuencia  |
|---------------------|--|--|---|---|
| Parkinson           | Degeneración de la conexión nigro-estriatal                                    | Disminución de dopamina                    | Tremor de reposo, rigidez en rueda dentada, bradiquinesia, estriatal, hiporreflexia | 3a. causa de patología neurológica.                         |
| Corea de Huntington | Degeneración gabaérgica y colinérgica estriatal y cortical                     | Disminución de GABA y acetilcolina         | Corea, hipotonía y demencia progresivas   | Rara (1/100.000) autosómica dominante                       |
| Hemibalismo         | Daño vascular unilateral del núcleo de Luys                                    | Desconocido                                | Hemibalismo   | Consecuencia poco común de hemorragia cerebral              |
| Disquinesia tardía  | Alteración de la transmisión dopaminérgica por administración de neurolépticos | Normales niveles de dopamina y metabolitos | Movimientos involuntarios de cara y cuello  | Común en términos siquiátricos con tratamiento neuroléptico |

- c) *Corea*: movimientos rápidos, bruscos, irregulares, de miembros y músculos de la cara.
- d) *Balismo*: movimientos violentos que toman las porciones proximales de los miembros.

Los movimientos involuntarios corresponden a *signos positivos* de la enfermedad, es decir, resultantes de la *liberación de la función* de circuitos de los ganglios básales. Una lesión adicional, terapéutica, por estereotaxia, produce desaparición o mejora de los síntomas. La atetosis, corea y balismo tienen en común el exacerbarse por la administración de agonistas dopaminérgicos o antagonistas colinérgicos, y el inhibirse por antagonistas dopaminérgicos D2 o por agonistas colinérgicos.

Las enfermedades motoras se caracterizan también por *signos negativos*, resultado de la *abolición de los circuitos neuronales*. Tal es el caso de la lentitud en la iniciación del movimiento (bradiquinesia) de la enfermedad de Parkinson. El cu-

dro hipocinético del Parkinson es la situación farmacológica inversa de los síndromes hipercinéticos, o sea, se exacerba con bloqueo dopaminérgico D2 o con agonistas colinérgicos, y se mejora con agonistas dopaminérgicos o con anticolinérgicos.

En la Tabla 11.1 se resumen las características principales de las enfermedades de los ganglios básales. La *enfermedad de Parkinson* es la más común de las alteraciones enumeradas. Se debe a una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales, de causa aún no aclarada. Hay en la enfermedad de Parkinson un componente hereditario, como lo revela el hecho de que en el 5% de los casos hay un familiar directo con la enfermedad.

Típicamente, la enfermedad de Parkinson se manifiesta alrededor de los 60 años, aunque se han descrito cuadros tempranos en infecciones neurotrópicas virales, y como respuesta a tóxicos como el manganeso o ciertos derivados de la heroína (p. ej. MPTP). Un hito fundamental en la terapéutica de la enfermedad fue el hallazgo que la administración del precursor de la dopamina L-DOPA, que se descarboxila en el SNC a dopamina produce un mejoramiento general del síndrome motor. La descarboxilación de la L-DOPA se produce, no sólo en la substancia negra sino en la mayoría de las neuronas y células endoteliales que contienen la enzima L-DOPA descarboxilasa.

El temblor en reposo ("cuentamonedas") y la rigidez en rueda dentada del Parkinson son atribuidos a la pérdida de la influencia modulatoria dopaminérgica. Esta pérdida de la modulación dopaminérgica dentro de los ganglios básales produce signos positivos y negativos (definidos como se mencionó más arriba), y lleva a una modificación en la salida del circuito:

Neocórtex → ganglios básales → tálamo → neocórtex

La interrupción quirúrgica (estereotaxia) de este circuito disminuye la actividad neural anormal.

Como fuera observado en el modelo experimental de Parkinson obtenido en monos inyectados con MPTP, existe un *incremento tónico* de la actividad eléctrica en el globo pálido (segmento medial), núcleo subtalámico de Luys y substancia negra (pars reticulata), y una *disminución de la actividad* en el globo pálido (segmento lateral). Como consecuencia de la actividad reducida del segmento lateral del globo pálido, el input excitatorio glutamérgico al núcleo subtalámico predomina, con hiperexcitación de éste (Fig. 11.10).

El aumento de la actividad del núcleo subtalámico en el Parkinson resulta en incremento de la actividad en los dos núcleos de salida de los ganglios básales, es decir, el globo pálido medial y la substancia negra, pars reticulata (Fig. 11.10). La consecuencia de estos cambios es un aumento patológico de la actividad tónica en la salida desde los ganglios básales al tálamo ventrolateral y tronco encefálico. Esta hipótesis ha sido confirmada por PET en enfermos de Parkinson mediante técnicas de <sup>14</sup>C-2-desoxiglucosa.

Uno de los síntomas más inhabilitantes de la enfermedad de Parkinson es negativo: la *bradiquinesia* o lentitud en la iniciación de los movimientos. Este síntoma

negativo se empeora por la lesión estereotáxica, y responde sólo parcialmente a la administración del precursor de la dopamina L-DOPA. La reciente incorporación terapéutica de autotrasplantes de médula adrenal en las cavidades ventriculares cerebrales, que proveen un nivel tónico de dopamina, abre la posibilidad de tratamientos que en el futuro podrían ser más "fisiológicos", como por ejemplo, el trasplante intracerebral de células nerviosas modificadas por ingeniería genética para producir dopamina.

Los cuadros hiperkinéticos (*coreoatetosis, balismo*) tienen en común el presentar una disminución de la actividad del núcleo subtalámico de Luys (Fig. 11.10). Esta disminución de la actividad subtalámica está dada por:

- a) Destrucción de la proyección gabaérgica al pálido lateral (lo que aumenta su actividad supresora sobre el núcleo subtalámico), en el caso de la coreoatetosis.
- b) Destrucción directa del núcleo de Luys, en el caso del balismo.

Ambos cuadros hiperkinéticos comparten una fisiopatología opuesta al Parkinson (Fig. 11.10).

En la *corea de Huntington*, el cuadro coreico se acompaña de demencia (pérdida de las facultades mentales). Se observa en esta enfermedad desaparición del 90% de neuronas gabaérgicas y colinérgicas del estriado y otras porciones de los ganglios básales, como la substancia innominada y el núcleo basal de Meynert, sitio de origen de la inervación colinérgica cortical. Esta última alteración es la posible causa de la demencia, ya que en otras enfermedades como la demencia senil (o enfermedad de Alzheimer) la pérdida de las facultades mentales se acompaña de degeneración colinérgica de la corteza cerebral por alteración de los núcleos citados. Veremos estas conexiones con más detalle en el capítulo próximo.

La *disquinesia tardía* es un cuadro motor de origen iatrogénico, es decir, producido como consecuencia indeseada de un tratamiento médico. El bloqueo dopamínérigo prolongado por el tratamiento con antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos se acompaña de movimientos involuntarios de cara (especialmente, de lengua) y cuello. Como estas drogas son bloqueantes de receptores dopaminerigicos, se interpreta al cuadro motor como resultante de una disminución funcional de la actividad dopamínériga en los ganglios básales.

## 11.6 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Nombrar cinco componentes del síndrome cerebeloso.
- Identificar dos funciones principales del cerebelo.
- Identificar tres entradas de información, y una salida del cerebelo. Vincularlas a una función fisiológica cada una.

- En un esquema, identificar las cuatro divisiones de la corteza cerebelosa, y vincular cada una con un tipo de núcleo cerebeloso.
- En el esquema anterior, identificar las zonas del sistema nervioso hacia las cuales proyectan esos núcleos, y las zonas desde las cuales reciben proyección.
- Señalar en el esquema anterior las tres partes fisiológicamente relevantes del cerebelo.
- Citar cuatro propiedades del vestibulocerebelo, cuatro del espinocefeló y cuatro del cerebrocerebelo.
- Vincular un componente del síndrome cerebeloso a cada una de estas tres divisiones fisiológicas del cerebelo.
- Representar en un esquema la organización celular del cerebelo, indicando: a) sus seis tipos de neuronas; b) sus dos tipos principales de fibras aferentes. Identificar una función para cada uno de estos elementos.
- Citar una diferencia entre la activación de las células de Purkinje vía fibra musgosa y la activación vía fibra trepadora.
- Identificar una función del cerebelo en el proceso de la memoria.
- Nombrar tres componentes del síndrome de alteración de los ganglios básales.
- Nombrar cinco componentes del sistema fisiológico de los ganglios básales.
- Hacer un esquema del circuito de los ganglios básales, señalando tres aferencias y dos eferencias principales. Identificar en este esquema cuatro circuitos básicos y señalar cuáles son motores y cuáles no.
- Mencionar dos diferencias y dos semejanzas entre los circuitos de los ganglios básales y los circuitos del cerebelo.
- Realizar un esquema de las fases de: a) planificación y programa; b) ejecución del movimiento. Representar las relaciones funcionales entre corteza cerebral, ganglios básales y cerebelo.
- Dar dos características de los siguientes movimientos involuntarios: a) temblor; b) corea; c) atetosis; d) balismo.
- Confeccionar para las cuatro alteraciones principales de los ganglios básales una tabla comparativa que contenga información sobre: a) fisiopatología; b) lesión neuroquímica; c) manifestación clínica.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Albin, R.L.; Young, A.B.; Penney, J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*. 1989, 12: 366.
- Gage, F.H. Intracerebral grafting of genetically modified cells acting as biological pumps. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1990, 11: 37.
- Ito, M. Neural systems controlling movement. *Trends in Neurosciences*. 1986, 9: 515.
- Percheron, G.; Filion, ML Parallel processing in the basal ganglia: up to a point. *Trends in Neurosciences*. 1991, 14: 55.

- Ross, C.A.; Bredt, D.; Snyder, S.H. Messenger molecules in the cerebellum. *Trends in Neurosciences*. 1990, 13: 216.
- Stein, J.F. Role of the cerebellum in the visual guidance of movement. *Nature*. 1986, 323: 217.
- Special Issue: Basal Ganglia Research. *Trends in Neurosciences*. 1990, 13: 7.
- Tanner, C.M. The role of environmental toxins in the ethiology of Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*. 1989, 12: 49.



# *Tronco encefálico y la formación reticular*

## **12.1 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LOS PARES CRANEAOS**

El *tronco* o *tallo encefálico* es la región situada entre la médula espinal y el diencéfalo. Comprende el *bulbo*, la *protuberancia* y el *mesencéfalo*. En el tronco encefálico se encuentran numerosos núcleos, tractos nerviosos tanto sensoriales como motores, y los distintos componentes de la substancia reticular. Las lesiones que afectan a esta zona tienen profundas consecuencias motoras, sensitivas y del estado de conciencia. Es por ello por lo que se hace necesaria una discusión somera sobre su organización para una mejor comprensión de la fisiología del SNC.

Analizaremos en primer término el esquema organizativo de los nervios craneanos, la mayoría de los cuales tiene sus núcleos en el tronco encefálico (Tabla 12.1). Se recomienda tener presente la anatomía de la región para el análisis fisiológico que sigue.

Existen tres funciones definidas de los nervios craneanos:

- a) Proveen inervación somatosensorial y motora al cuello y cabeza.
- b) Proveen inervación a los órganos de los sentidos especiales.
- c) Proveen inervación preganglionar parasimpática a ganglios autonómicos que controlan la función visceral. Estas funciones están resumidas en la Tabla 12.1.

**TABLA 12.1** Funciones de los nervios craneanos

| <b>Nervio craneano</b>             | <b>Tipo</b> | <b>Función</b>   |
|------------------------------------|-------------|--|
| I, olfatorio                       | Sensorial   | Olfato   |
| II, óptico                         | Sensorial   | Visión   |
| III, motor ocular común            | Motor       | Movimientos oculares: inerva a todos los músculos extraoculares excepto el oblicuo superior y recto lateral.<br>Inerva a la musculatura palpebral.<br>Contiene fibras preganglionares parasimpáticas que median la miosis y. acomodación.  |
| IV, patético (troclear)            | Motor       | Movimientos oculares; inerva el músculo oblicuo superior.  |
| V, trigémino                       | Mixto       | a) <i>sensorial</i> : media la sensación cutánea y propioceptiva de piel, músculos y articulaciones de cara y boca, y la sensibilidad de dientes,<br>b) <i>motora</i> : inerva los músculos masticatorios.   |
| VI, motor ocular externo           | Motor       | Movimientos oculares: inerva el músculo recto lateral.   |
| VII, facial                        | Mixto       | a) <i>sensorial</i> : sensibilidad gustativa de 2/3 anteriores de la lengua,<br>b) <i>motora</i> : inerva músculos de la expresión facial.   |
| VIII, auditivo o vestíbulo coclear | Sensorial   | Audición y equilibrio, reflejos posturales y orientación de la cabeza en el espacio.   |
| IX, glosofaríngeo                  | Mixto       | a) <i>sensorial</i> : sensibilidad visceral del paladar y visceral y gustativa de 1/3 posterior de la lengua,<br>b) <i>motora</i> : inervación preganglionar parasimpática de la parótida.   |
| X, vago o neumogástrico            | Mixto       | a) <i>sensorial</i> : sensibilidad visceral de la faringe, laringe, tórax y abdomen; sensibilidad gustativa de la epiglotis.<br>b) <i>motora</i> : inervación muscular esquelética de faringe y laringe; inervación preganglionar parasimática del corazón, grandes vasos, tráquea, bronquios, esófago, estómago e intestinos. |
| XI, espinal                        | Motor       | Inervación motora de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo.   |
| XII, hipogloso                     | Motor       | Inervación motora de los músculos de la lengua.  |

Como en la médula espinal, existen en el tronco encefálico *neuronas eferentes* motoras somáticas y autonómicas (preganglionares), y *neuronas aferentes* sensoriales de segundo orden. Las neuronas sensoriales de segundo orden reciben fibras aferentes de neuronas sensoriales primarias somáticas o viscerales ubicadas en ganglios fuera del tronco encefálico o en los órganos de los sentidos (la única excepción a esta regla es el núcleo mesencefálico del V par que contiene neuronas sensoriales primarias).

Lo que es particular en el tronco del encéfalo es que, en el caso de los nervios craneanos, las neuronas motoras y sensoriales, somáticas y viscerales se subdividen en subgrupos funcionales segregados anatómicamente.

Los principios organizativos de esta subdivisión son los siguientes:

a) Existen *tres tipos de motoneuronas en el tronco encefálico*:

- 1) Motoneuronas somáticas.
- 2) Motoneuronas viscerales especiales.
- 3) Motoneuronas viscerales generales.

Las *motoneuronas somáticas* inervan a los músculos de la cara y cuello derivados del miotoma, es decir con el mismo origen que el resto de la musculatura esquelética. Envían sus fibras por los pares III, IV, VI y XII (musculatura ocular voluntaria y de la lengua).

Las *motoneuronas viscerales especiales* también inervan a la musculatura estriada de cara y cuello, pero en este caso de los músculos derivados de los arcos branquiales (masticación, expresión facial, laringe, faringe). Envían sus fibras por los pares V, VII, IX, X y XI.

Las *motoneuronas viscerales generales* proveen inervación autonómica preganglionar parasimpática. Envían sus fibras por los pares III, VII, IX y X.

b) Existen *cuatro tipos de neuronas sensoriales de segundo orden en el tronco encefálico*, las que median:

- 1) Sensibilidad somática general.
- 2) Sensibilidad somática especial.
- 3) Sensibilidad visceral general.
- 4) Sensibilidad visceral especial.

La *sensibilidad somática general* comprende la sensibilidad de piel de cara y mucosas bucal y faríngea, y la propiocepción (pares V, VII, IX y X). La *sensibilidad somática especial* comprende la proveniente del oído interno (VIII par).

La *sensibilidad visceral general* comprende la proveniente de órganos torácicos y abdominales (IX y X pares).

La *sensibilidad visceral especial* se origina en los corpúsculos gustativos (pares VII, IX, X).

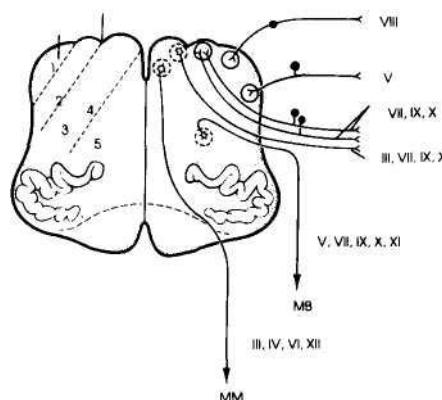
Estos siete grupos neuronales funcionalmente diferenciables se agrupan en siete columnas a lo largo del tronco encefálico (Fig. 12.1):

1. La *columna motora somática* contiene las motoneuronas que inervan a los músculos extraoculares y de la lengua (en orden rostrocaudal).
2. La *columna motora visceral especial* contiene las motoneuronas que inervan a los músculos de laringe, faringe, cara, mandíbula. Son, en orden rostro-caudal:
  - a) Núcleo motor del V (masticación).
  - b) Núcleo motor del VII (expresión facial).
  - c) Núcleo ambiguo (IX, X) (habla, deglución).
  - d) Núcleo del accesorio espinal (XI).
3. La *columna visceral motora general*, que contiene los cuerpos neuronales de las neuronas preganglionicas parasimpáticas:
  - a) Núcleo de Edinger-Westphal (III): preganglionares del ganglio ciliar.
  - b) Núcleo salivatorio superior (VII): preganglionares del ganglio esfenopalatino (glándula lacrimal) y del ganglio submaxilar (glándulas sublingual y submaxilar).
  - c) Núcleo salivatorio inferior (IX): preganglionares del ganglio ótico (glándula parótida).
  - d) Núcleo motor dorsal del X: preganglionares parasimpáticas de órganos torácicos y abdominales.
4. Las *columnas aferentes viscerales generales y especiales del tracto* forman el *núcleo solitario*, que comprende dos partes:
  - a) La rostral: es el sitio de relevo para las aferencias provenientes del gusto y las viscerales generales del tubo digestivo.
  - b) La caudal: recibe las aferencias del cuerpo carotídeo y las viscerales generales de bronquios y pulmones.

Los somas de estas neuronas sensoriales primarias están en ganglios asociados a los pares VII, IX y X, y sus prolongaciones centrales forman el *tracto solitario*, que termina en las neuronas secundarias constitutivas del núcleo que lleva su nombre. Desde aquí, la porción que media la sensibilidad proyecta al tálamo, mientras la correspondiente a la regulación cardiorrespiratoria establece contacto directo con la formación reticular e indirecto con el sistema límbico (a través del núcleo parabraquial).

5. La *columna aferente somática especial* contiene las neuronas secundarias de relevo de la vía vestibular y coclear (VIII par).
6. La *columna aferente somática general* contiene las neuronas secundarias de la sensibilidad somática bucal y orofaríngea. Se compone de tres divisiones separadas en sentido rostrocaudal:
  - a) Núcleo mesencefálico del V par (propiocepción de músculos faciales y mandibulares, único caso de neuronas sensoriales primarias en un núcleo del tronco del encéfalo).
  - b) Núcleo protuberancial o principal del V par.
  - c) Núcleo espinal del V par.

Tanto a) como b) reciben aferentes de mucosas y músculos.



**Figura 12.1** Núcleos de los nervios craneales y su organización columnar. 1: columna aferente somática; 2: columna aferente visceral; 3-4: columnas eferentes viscerales general y especial; 5: columna eferente somática. Por el VIII par llegan aferentes especiales. Por el V par llegan aferentes somáticos. Por el VII, IX y X pares llegan aferentes viscerales generales y especiales. Por los pares III, VII, IX y X salen eferentes viscerales generales. Por los pares III, IV, VI y XII salen eferentes somáticos. MB: músculos de origen branquial; MM: músculos originados en el miotoma. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

En resumen, puede decirse que existen algunos principios básicos en la organización de los nervios craneanos:

- a) La mayoría de los núcleos motores están vinculados con pares craneanos individuales.
- b) Los núcleos de relevo en las vías sensoriales reciben fibras de diversos pares craneanos, por ejemplo, el núcleo del tracto solitario recibe la información gustativa traída por los pares VII, IX y X, respetándose el principio general somatotópico de que una localización sensorial termina en la misma área central, cualquiera sea el trayecto que siga.

- c) Neuronas con propiedades funcionales semejantes ocupan las mismas posiciones en el tallo encefálico.

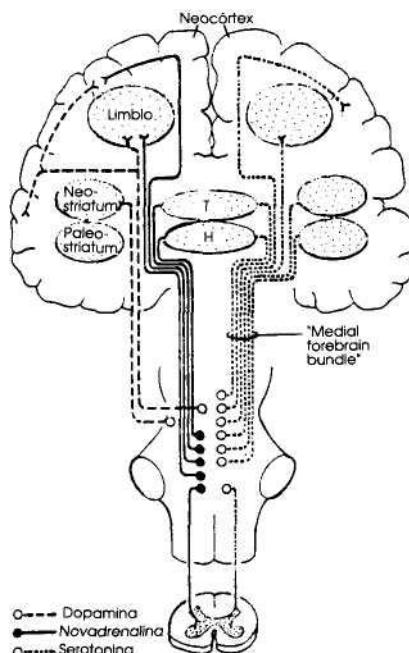
## 12.2 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LA FORMACIÓN RETICULAR

La *formación o substancia reticular* está compuesta por neuronas que no corresponden a las distintas columnas funcionales del tronco del encéfalo arriba mencionadas. Puede considerarse como la prolongación central del sistema interneuronal de la substancia gris medular que hemos analizado en el Capítulo 8.

Es conveniente desde el punto de vista anatómico analizar la formación reticular en sentido medial-lateral, distinguiéndose:

- Núcleos del rafe*, a ambos lados de la línea media.
- Región magnocelular*.
- Región parvicelular*.

La mayoría de las neuronas de la formación reticular tiene una gran diversidad de conexiones, difusamente distribuidas, tanto con centros superiores como hacia la médula espinal (distribución "en telaraña", ver Capítulos 1 y 3).



**Figura 12.2** Principales proyecciones catecolaminérgicas y serotoninérgicas de la formación reticular.

Químicamente se distinguen los grupos neuronales siguientes:

1. *Sistema noradrenérgico*: a partir del locus coeruleus y núcleos contiguos proveen inervación a todo el encéfalo, inclusive a la médula espinal (Fig. 12.2). Salvo un pequeño grupo intrahipotalámico de neuronas adrenérgicas, esta es la única fuente de origen de la inervación noradrenérgica central. Su alteración se vincula a enfermedades emocionales como la depresión (Capítulo 13), participando también la proyección espinal en el tono muscular y en la generación de la marcha (ver Capítulos 9 y 10).
2. *Sistema dopaminérgico*: varios grupos celulares están ubicados en el mesencéfalo (p. ej., núcleo de Tsai y la sustancia nigra adyacente). Proveen inervación dopaminérgica a los ganglios básales, hipotálamo, sistema límbico y neocórtex (Fig. 12.2). Se conocen cuatro sistemas dopaminérgicos principales en el SNC: (a) *nigroestriatal*; (b) *mesolímbico*; (c) *tuberoinfundibular hipotalámico*; (d) *retiniano*. El nigroestriatal participa en la regulación de la función motora de los ganglios básales; el mesolímbico en estados emocionales (este circuito está alterado en la esquizofrenia); el tuberoinfundibular, en el control de la secreción de prolactina; el retiniano, como un subgrupo de interneuronas amacrinas.
3. *Sistema serotoninérgico*: constituye el grupo denominado como núcleos del rafe, que hemos analizado en el Capítulo 4 en cuanto a su proyección descendente en el control del dolor. Estos núcleos son también el origen de la casi totalidad de la inervación serotoninérgica del encéfalo (Fig. 12.2). Analizaremos más adelante su papel en la generación del sueño y del estado de alerta.
4. *Sistema colinérgico*: existe una densa inervación colinérgica en el tálamo, estriado, estructuras límbicas y corteza cerebral. Excepto la del estriado, que es principalmente intrínseca (proveniente de interneuronas locales), en las otras regiones la inervación colinérgica es extrínseca. El área septal medial y banda diagonal de Broca son origen de la inervación colinérgica hipocámpica (neuronas septohipocámpicas). El complejo *núcleo basal de Meynert-substancia innominada* es el origen de la inervación colinérgica del neocórtex y amígdala. El grupo de neuronas colinérgicas de la formación reticular pontomesencefálica son fuente de la inervación colinérgica talámica. La alteración de los sistemas colinérgicos mencionados coexiste con las alteraciones de la memoria y aprendizaje, como por ejemplo las observadas en la enfermedad de Alzheimer.

Nótese que en la mayoría de los casos estos sistemas no median comunicación "punto a punto" sino que, por el contrario, su distribución difusa habla más de un papel permisivo general para otros procesos cerebrales. Esta disposición anatómica ofrece el sustrato anatómico ideal para funciones difusas de alerta, emocionalidad y control neurovegetativo.

Podemos resumir las funciones de la formación reticular en:

- a) Activación del SNC para el desencadenamiento de conductas específicas y el control del estado de alerta.
- b) Modulación de los reflejos medulares y del tono muscular, a través de los tractos reticuloespinales.
- c) Modulación de la locomoción (vías descendentes del locus coeruleus).
- d) Participación en el control respiratorio y cardiovascular, los llamados "centros" respiratorio y cardiovascular que son grupos de interneuronas bajo el control del hipotálamo y el sistema límbico.
- e) Modulación del flujo de información nociceptiva en el asta posterior de la médula, a través de proyecciones reticuloespinales.
- f) Papel en el ciclo vigilia-sueño.

### **12.3 GUIA DE ESTUDIO**

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Identificar tres componentes anatómicos constitutivos del tronco encefálico.
- Nombrar tres funciones generales de los nervios craneanos.
- Identificar tres grupos de motoneuronas del tronco encefálico.
- Identificar cuatro grupos de neuronas sensoriales de segundo orden en el tronco encefálico.
- Representar estos siete grupos neuronales en un corte del tronco encefálico, vinculando cada uno de ellos con los pares craneanos correspondientes.
- Identificar tres componentes celulares de la formación reticular.
- Esquematizar sitios de origen y distribución de los siguientes sistemas neuronales centrales: a) noradrenérgico; b) dopaminérgico; c) serotonínergico; d) colinérgico.
- Atribuir una función a cada uno de los sistemas que se mencionan.
- Nombrar seis funciones de la formación reticular.

### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Carpenter, M.B. Sutin, J. *Human Neuroanatomy*, 8a. edición, Williams Wilkins, Baltimore, 1983.
- Cooper, J.R.; Bloom, F.E. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 5a. edición, Oxford University press, 1986.
- Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. (ed.) *Principles of Neural Sciences*, 2a. edición, Elsevier, N.York, 1985.

## *Sistema nervioso autónomo*

### **13.1 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 halla bajo control consciente.

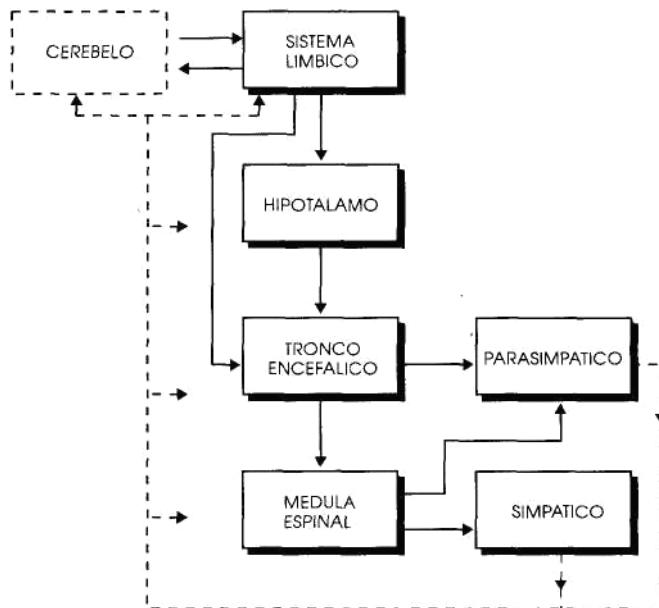
La función más importante del sistema nervioso autónomo es el mantenimiento de la *homeostasis*. Se puede afirmar que no existe en la Medicina un concepto único de mayor poder sintetizador que el de *homeostasis*. El término fue acuñado por el distinguido fisiólogo norteamericano Walter B. Cannon en 1.924, como concepto abarcador para denominar los factores fisiológicos que mantienen el estado de equilibrio del organismo y, por lo tanto, la vida. Siguiendo a Claude Bernard, Cannon perfeccionó la idea de constancia del medio interno, llevándola a alcanzar su significado actual. Como Cannon mismo lo explicara, el prefijo "homo" (similar) fue elegido en lugar de "homo" (el mismo) a fin de admitir las variaciones normales que las variables fisiológicas presentan, y con el objeto de evitar las implicancias erróneas de considerar a tales variables rígidamente constantes.

Debido a la influencia de Cannon, el término *homeostasis* se utiliza hoy para definir, no sólo las estrategias que permiten al organismo la respuesta apropiada

ante cambios en el medio ambiente (lo que se ha denominado *homeostasis reactiva*), sino también los mecanismos temporales, notablemente elaborados, que permiten al organismo predecir el momento más probable de aparición de los estímulos ambientales a fin de iniciar de antemano las respuestas correctivas adecuadas (*homeostasis predictiva*). Tendremos la oportunidad de analizar varios ejemplos de ambos tipos de homeostasis en este capítulo y el próximo.

Como en el sistema motor somático pueden distinguirse distintos niveles en la jerarquía del sistema motor autónomo, caracterizables por la complejidad de las respuestas autonómicas que coordinan. Así es posible distinguir cuatro niveles organizativos autonómicos:

- 1) *Medular*.
- 2) *Mesencefálico*.
- 3) *Diencefálico o hipotalámico*.
- 4) *Límbico*.



**Figura 13.1** Jerarquía motora autonómica. A diferencia de la motora somática (Fig. 8.1) la función del cerebelo ha sido menos estudiada.

Compárense las Fig. 5.1 y 13.1 a fin de apreciar la similaridad en la organización de ambos sistemas motores, somático y autónomo. Analizaremos a continuación los distintos niveles jerárquicos de la organización autonómica.

El nivel más periférico de la jerarquía autonómica está dado por lo que tradicionalmente se considera el sistema nervioso autónomo. Este consiste en dos poblaciones de neuronas en serie. Las neuronas terminales, homólogas a las motoneuronas a del sistema somático, se hallan fuera del SNC, en los ganglios

autonómicos. Debido a que los axones de las neuronas terminales autónomas abandonan los ganglios para llegar a los órganos efectores, se les llama *neuronas postganglionares*.

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.

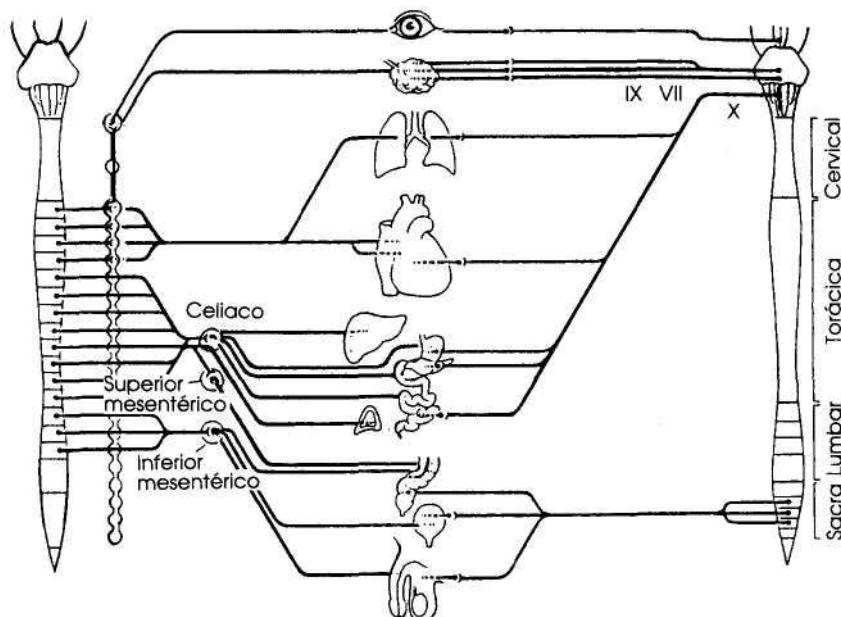
La periferia del sistema nervioso autónomo comprende dos partes:

- a) *Sistema simpático*.
- b) *Sistema parasimpático*.

La identidad y particularidad funcionales del sistema nervioso autónomo que inerva el tracto gastrointestinal hace que para muchos exista una tercera sección del sistema nervioso autónomo: el *sistema entérico*.

Los sistemas simpático y parasimpático se originan a distintos niveles del neuronejo (Fig. 13.2):

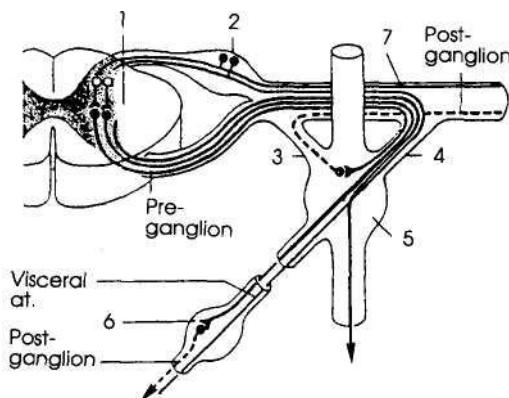
- a) El simpático emerge de la médula espinal torácica y de los dos o tres primeros segmentos lumbares: de aquí que se le llame *toracolumbar*.



**Figura 13.2** Diagrama de distribución de los sistemas simpático (izq.) y parasimpático (der.). Nótese el origen toracolumbar del simpático y craneosacro del parasimpático. A través de la cadena para y prevertebral hay gran divergencia en el sistema simpático, lo que asegura una respuesta generalizada.

- b) El parasimpático se origina en el tronco del encéfalo y en la médula sacra, por lo que se le denomina sistema *craneosacro*.

Los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares simpáticas se encuentran en la *columna intermediolateral* de la médula espinal. Sus axones son delgados y mielínicos (constituyen las fibras de tipo B, ver Tabla 2.3). Abandonan la médula por los "rami comunicantes" blancos y terminan en los ganglios para- o prevertebrales (Fig. 13.3).



**Figura 13.3** Arco del reflejo autónomo espinal. Se muestran: 1) neuronas de la columna intramediolateral; 2) neuronas correspondientes a los aferentes viscerales del ganglio espinal; 3) ramo gris; 4) ramo blanco; 5) ganglio simpático paravertebral; 6) ganglio simpático prevertebral; 7) aferente visceral. En punteado, neurona postganglionar.

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 postganglionares (fibras de tipo C, ver Tabla 2.3) toman dos caminos:

- Entran por los ramos grises a los nervios espinales y se distribuyen por los dermatomas respectivos.
- Forman nervios especiales que inervan órganos de la región cefálica, torácica, abdominal y pelviana (Fig. 13.2 y 13.3).

Los *ganglios prevertebrales* (celíaco, mesentérico superior, mesentérico inferior) dan origen a fibras postganglionares, 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 postganglionares* (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 efectores del sistema simpático son:

- a) La musculatura lisa en general.
- b) El corazón.
- c) Las glándulas exocrinas y endocrinas.
- d) El tejido adiposo, el hígado y los órganos linfohemopoyéticos.
- e) El riñón.

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 postganglionares, considerablemente menor. Esto se debe a que los ganglios parasimpáticos están ubicados en la cercanía o inmediata proximidad de los órganos inervados.

En el capítulo 12 hemos analizado el componente craneano del sistema parasimpático. En cuanto al sector del *parasimpático sacro*, comprende fibras dirigidas a los órganos de la pelvis, las que constituyen el *nervio sacro*.

Los efectores del sistema parasimpático incluyen:

- a) La musculatura lisa y glándulas del tubo digestivo.
- b) Órganos excretorios.
- c) Sistema genital.
- d) Corazón y pulmón.
- e) Algunos órganos linfohemopoyéticos y endocrinos.
- f) Músculos intraoculares. Con excepción de las arterias genitales y, posiblemente, las cerebrales, no existe inervación parasimpática del músculo liso vascular.

## 13.2 AFERENTES VISCERALES

Las fibras aferentes de receptores ubicados en órganos internos (*interceptores*) son conocidas en conjunto como "aferentes viscerales". Este grupo comprende aferentes de órganos torácicos, abdominales y pélvicos. Algunos aferentes son sensibles a la presión intraluminal, constituyendo, por lo tanto, receptores de estiramiento. Otros miden el pH o la concentración de iones (p. ej., en el estómago), o median la nocicepción o la glucorrecepción visceral.

Parte de estos aferentes entran en la médula espinal por vías somáticas y autonómicas, y sus somas están en los ganglios espinales (Fig. 13.3). Otra parte viaja por el X par (debe recordarse que aproximadamente un 80% de las fibras vagales son sensoriales).

En conjunto, las fibras viscerales aferentes constituyen la *rama aferente de los reflejos autonómicos*. Es de destacar que, a través de sus aferencias interoceptivas, el sistema nervioso autónomo construye una suerte de "configuración estructural

del espacio interior", análoga al aporte de la propiocepción a la configuración externa de la imagen corporal.

### 13.3 FUNCIONES DE LOS SISTEMAS SIMPÁTICO Y PARASIMPÁTICO

Mediante el empleo de distintos modelos experimentales de hiper- o hipofunción autonómica (como el de la resección quirúrgica o química de las fibras, o su estimulación eléctrica) se llega a las conclusiones enumeradas en la Tabla 13.1.

Muchos órganos reciben inervación doble, simpática y parasimpática, y en estos casos la influencia es en general antagónica. P. ej., la estimulación de los nervios simpáticos produce aumento del inotropismo y frecuencia cardíaca, disminuye la motilidad del tubo digestivo y aumenta la reabsorción de líquidos en el tubo gastrointestinal; también relaja la vesícula biliar y los bronquios, y contrae los esfínteres del tracto gastrointestinal. La estimulación parasimpática (vagal) de los mismos órganos produce disminución del inotropismo y de la frecuencia cardíaca, aumenta la motilidad y secreción gastrointestinal, contrae la vesícula biliar y los bronquios, y relaja a los esfínteres gastrointestinales.

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. En 1936, Hans Selye describió el síndrome general de adaptación, que definía el conjunto de cambios originados como respuesta del organismo ante una amplia variedad de estímulos nocivos. Estos cambios comprenden el aumento de tamaño suprarrenal, la involución del timo, la disminución de la masa de órganos linfoides y la aparición de úlceras gastrointestinales. El término estrés fue introducido para indicar la respuesta del organismo ante la noxa, siendo llamado el estímulo o agente nocivo *estresante*.

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 un cambio de estrategia (p. ej., una conducta determinada) no tiene éxito. Los estímulos estresantes incluyen también las modificaciones del medio interno (lesión tisular, hipoglucemia, hemorragia, infección, etc.).

La *respuesta fisiológica ante 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

TABLA 13.1 *Efectos de la activación autonómica*

| Organo                           | Estimulación parasimpática      | Estimulación simpática                                     | Receptor adrenérgico    | Receptor colinérgico |
|----------------------------------|---------------------------------|--|-------------------------|----------------------|
| músculo cardíaco                 | bradicardia,<br>inotropismo (-) | taquicardia,<br>inotropismo (+)                            | $\beta_1$               | M2                   |
| arterias<br>piel, mucosas        | -                               | constricción   | $\alpha_1$              |                      |
| abdominales                      | -                               | constricción   | $\alpha_1$              |                      |
|                                  |                                 | dilatación por epinefrina circulante                       | $\beta_2$               |                      |
| de músculos esqueléticos         | -                               | dilatación   |                         | M2                   |
|                                  |                                 | dilatación por epinefrina circulante                       | $\beta_2$               |                      |
| coronarias                       | -                               | constricción<br>dilatación                                 | $\alpha_1$<br>$\beta_2$ |                      |
| cerebrales                       | dilatación (?)                  | constricción   | $\alpha$                |                      |
| del pene                         | dilatación                      | -  |                         | M2                   |
| renales                          | -                               | constricción   | $\alpha_1$              |                      |
| venas                            | -                               | constricción   | $\alpha_1$              |                      |
| <b>tubo digestivo</b>            |                                 |  |                         |                      |
| músc. circular<br>y longitudinal | contracción                     | relajación directa<br>relaj. por inhibic.<br>parasimpática | $\beta$<br>$\alpha_1$   | M3                   |
| esfínteres                       | relajación                      | contracción  | $\alpha$                | M3                   |
| <b>cápsula esplénica</b>         | -                               | contracción  | $\alpha_1$              |                      |
| <b>vejiga detrusor</b>           | contracción                     | relajación   | $\beta$                 | M1                   |
| trígono                          | relajación                      | contracción  | $\alpha$                | M3                   |
| <b>aparato genital</b>           |                                 |  |                         |                      |
| v. seminales                     | -                               | contracción  | $\alpha$                |                      |

TABLA 13.1 *Efectos de la activación autonómica (continuación)*

| Organo                         | Estimulación parasimpática | Estimulación simpática                 | Receptor adrenérgico    | Receptor colinérgico |
|--------------------------------|----------------------------|--|-------------------------|----------------------|
| vías deferentes                | -                          | contracción                            | $\alpha$                |                      |
| coito                          | erección                   | eyaculación                            | $\alpha$                | M2                   |
| útero                          | -                          | contracción<br>relajación              | $\alpha$<br>$\beta_2$   |                      |
| <b>pupila</b>                  |                            |  |                         |                      |
| musc. dilatador                | -                          | contracción                            | $\alpha_1$              |                      |
| músc. constrict.               | contracción                | -                                      |                         | M1                   |
| músculo ciliar                 | contracción                | relajación débil                       | $\beta$                 | M1                   |
| <b>músc. tráqueo-branquial</b> | contracción                | relajación                             | $\beta_2$               | M1                   |
| <b>músculo piloerector</b>     | -                          | contracción                            | $\alpha_1$              |                      |
| tej. linfoideo                 | aumenta la resp. inmune    | disminuye la resp. inmune              | $\alpha$                | ?                    |
| <b>glánd. exocrinas</b>        |                            |  |                         |                      |
| salivales                      | secreción serosa           | secreción mucosa débil                 | $\alpha_1$              | M3                   |
| lacrimales                     | secreción                  | -                                      |                         | M3                   |
| digestivas                     | secreción                  | inhibición                             | $\alpha$                | M3                   |
| nasofaríngeas                  | secreción                  | -                                      |                         | M3                   |
| sudoríparas                    | -                          | secreción                              |                         | M3                   |
| bronquiales                    | secreción                  | inhibición débil<br>estimulación débil | $\alpha_1$<br>$\beta$   | M3                   |
| <b>metabolismo</b>             |                            |  |                         |                      |
| hígado                         | síntesis de glucógeno      | glucogenolisis<br>gluconeogénesis      | $\alpha_1$<br>$\beta_2$ | ?                    |
| cél. adiposas                  | -                          | lipólisis                              | $\beta_1$               |                      |
| <b>glánd. endocrinas</b>       |                            |  |                         |                      |
| aparato yuxta-glomerular       | -                          | secreción de renina                    | $\beta_1$               |                      |

TABLA 13.1 *Efectos de la activación autonómica* (continuación)

| Organo           | Estimulación parasimpática               | Estimulación simpática  | Receptor adrenérgico     | Receptor colinérgico |
|------------------|--|---|--------------------------|----------------------|
| acino tiroideo   | crecimiento tiroideo,<br>secreción de T4 | inhibe secrec. T4<br>estim. secrec. T4 (débil)  | $\alpha_1$<br>$\beta$    | ?                    |
| células C        | -  | inhibe secreción de calcitonina<br>estimula secr. de calcitonina (débil)  | $\alpha_1$<br>$\beta$    |                      |
| paratiroides     | -  | inhibe secr. PTH  | $\alpha_1$               |                      |
| pineal           | -  | estimula secr. de melatonina<br>estimula secr. de melatonina (débil)  | $\beta_2$<br>$\alpha_1$  |                      |
| médula adrenal   | (estimulación preganglionar simpática)   |   |                          | M1                   |
| adenohipófisis   |  | el sist. noradrenérgico central estimula la secreción por efecto hipotalámico   | $\alpha_2$               |                      |
| adenohipófisis   |  | la estimulación simpática periférica inhibe, a través de la inervación de la eminencia media, la secreción de FSH, LH, GH, PRL, TSH y estimula ACTH | $\alpha_1$               |                      |
| neurohipófisis   |  | la estimulación noradrenérgica central aumenta la secreción de ADH;<br>la estimulación simpática periférica inhibe secr. de ADH                     | $\alpha_2$<br>$\alpha_1$ |                      |
| páncreas         |  |   |                          |                      |
| acinos           | secreción                                | inhibe la secreción   | $\alpha$                 | M1                   |
| células $\alpha$ | secreción                                | inh. secr. glucagon<br>estimula secreción de glucagon (débil)   | $\alpha_2$<br>$\beta_2$  | M1                   |

**TABLA 13.1 Efectos de la activación autonómica (continuación)**

| Órgano    | Estimulación parasimpática | Estimulación simpática   | Receptor adrenérgico                  | Receptor colinérgico |
|-----------|----------------------------|--|---------------------------------------|----------------------|
| células p | secreción                  | inh. secr. insulina<br>estim. secreción de insulina (débil)<br>estim. secr. insulina por efecto ganglionar parasimpático | $\alpha_2$<br>$\beta_2$<br>$\alpha_2$ | M1                   |

crecimiento. Cuando la intensidad o la duración del 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 cardíaca y la presión arterial. Aumentan la fuerza de contracción cardíaca y el flujo sanguíneo en músculos esqueléticos, con contracción de la vasculatura esplácnica 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 hipoglucemias 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). Como se ve, los elementos constitutivos, programa central y "sistema operativo" medular, presentan similaridad con el que mencionáramos en el Capítulo 10 para el sistema motor somático.

Las modalidades de reacción ante el estrés tienen claros matices individuales, originados por experiencias fijadas en una fase muy inicial de aprendizaje, durante la infancia. Esto explica por qué una misma situación estresante, que no es no-

civa 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 metaméricos 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 post-ganglionares en los ganglios parasimpáticos (aproximadamente 1:1), en contraste con la relación 1:10 - 1:20 que se observa en los ganglios simpáticos. El análisis de la Tabla 13.1 indica que, 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 e inmune ha sido objeto de numerosas investigaciones en años recientes, y su estudio ha dado origen a una nueva disciplina, la *Neuroinmunología*. La forma en que el sistema nervioso se comunica con el inmune es doble:

- a) A través del *eje hipotálamo-hipofisario* y de la secreción de hormonas hipofisarias, córtico-suprarrenales, tiroideas y gonadales, con actividad modulatoria de la respuesta inmune.
- b) A través del *sistema nervioso autónomo*, tanto en su división simpática como parasimpática, que inerva los ganglios linfáticos, timo, bazo y médula ósea.

Estas vías permiten el vínculo entre el sistema límbico, motivacional, y la respuesta inmune. Ya Galeno (siglo II) había identificado esta asociación, al afirmar que el cáncer de mama 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 una noxa 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 inmuno-competentes (interleuquinas, factor de necrosis tumoral). Los linfocitos son también sitio de producción de diversos neuropéptidos, como los derivados de la proopiomelanocortina (ver Capítulo 4). 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.

## 13.4 NEUROTRANSMISIÓN AUTONÓMICA

Sobre la base del transmisor principal liberado en las sinapsis del sistema nervioso autónomo, sus neuronas constitutivas se clasifican en:

- a) *Colinérgicas*.

**b) Noradrenérgicas.**

Son *neuronas autonómicas colinérgicas*:

- 1) Todas las fibras preganglionares simpáticas y parasimpáticas.
- 2) Todas las fibras postganglionares parasimpáticas.
- 3) Las neuronas simpáticas que inervan a las glándulas sudoríparas y al sistema vasodilatador muscular.

Son *neuronas autonómicas noradrenérgicas* el resto de las neuronas postganglionares del sistema simpático.

Existe en el sistema nervioso autónomo *co-transmisión*, es decir, la coexistencia de transmisores del mismo o distinto tipo en los terminales neurales. Así, la acetilcolina coexiste con el VIP (péptido vasoactivo intestinal) en la mayoría de las sinapsis posganglionares parasimpáticas, y el neuropéptido Y lo hace con la noradrenalina en la mayoría de las sinapsis postganglionares simpáticas. Todavía no ha podido ser sistematizada en forma didáctica y conveniente estas formas de co-transmisión.

En el Capítulo 3 analizamos los mecanismos generales de síntesis de los diversos neurotransmisores. Nos referiremos a continuación a los aspectos específicos de la síntesis, metabolismo y receptores de la acetilcolina y noradrenalina.

*En relación con la acetilcolina*, su síntesis comprende la acetilación de la colina catalizada por la enzima colina acetilasa. El metabolismo de la acetilcolina se lleva a cabo en la brecha sináptica e implica la reversión de la reacción de síntesis, es decir, la hidrólisis catalizada por la enzima acetilcolinesterasa. En las sinapsis colinérgicas muscarínicas esta hidrólisis asegura la terminación del efecto sináptico de la acetilcolina, hecho que no ocurre en sinapsis nicotínicas, como la placa muscular (ver Capítulo 3).

Existen dos tipos de receptores para la acetilcolina: *muscarínicos* y *nicotínicos*.

a) Los *receptores colinérgicos muscarínicos* participan en los efectos de la acetilcolina en las sinapsis postganglionares del músculo liso, corazón y glándulas; son responsables también de parte de los efectos de la acetilcolina presente en el SNC y ganglios autónomos. Los receptores muscarínicos se antagonizan por la atropina, y sobre la base de la actividad relativa de agonistas y antagonistas de ésta se distinguen tres tipos de receptores muscarínicos (asociados a proteínas G): *M<sub>1</sub>*, asociado a una disminución de la conductancia al K<sup>+</sup> (y por lo tanto, excitatorio); presente en corteza cerebral y ganglios autónomos; *M<sub>2</sub>*, asociado a un aumento de la conductancia al K<sup>+</sup> (y por lo tanto, inhibitorio; resulta de la fosforilación del canal por acción del AMPc); está presente en el corazón y, presinápticamente, en varios territorios parasimpáticos; *M<sub>3</sub>*, de características semejantes al *M<sub>1</sub>*, está presente en la musculatura lisa y células glandulares. Los receptores *M<sub>1</sub>* y *M<sub>3</sub>* participan en las respuestas colinérgicas que se acompañan de estimulación postsináptica, como la contracción del músculo liso de bronquios, intestino o vejiga. Los receptores *M<sub>2</sub>* son responsables de las respuestas inhibito-

rias, como la bradicardia e inotropismo negativo verificables en el corazón después de la estimulación vagal, o la inhibición presináptica de la liberación de transmisor. En el SNC se encuentran distintos tipos de receptores muscarínicos, con predominio del M1.

b) Los *receptores colinérgicos nicotínicos* se localizan en los ganglios simpáticos, SNC y placa muscular. En todos los casos están asociados con una respuesta ionotrópica que implica la apertura de canales de  $\text{Na}^+$  (los que, aunque en menor proporción, dejan pasar también al  $\text{K}^+$ ) y, en consecuencia, la *despolarización*. En base a la diferencia entre la respuesta a antagonistas de los receptores nicotínicos de distintas localizaciones, se distinguen dos subtipos: (1) *tipo muscular*; (2) *tipo neuronal*. En los ganglios autonómicos el bloqueante específico es el hexametonio, mientras que en la placa muscular lo es el curare (o su principio activo, la tubocurarina).

*En relación con la noradrenalina*, su síntesis se realiza a partir de la tirosina, por hidroxilación a L-DOPA (L-dihidroxifenilalanina) catalizada por la enzima tirosina hidroxilasa. Le sigue la descarboxilación de L-DOPA a dopamina, catalizada por la enzima DOPA descarboxilasa, y la  $\beta$ -hidroxilación de la dopamina a noradrenalina, por acción de la enzima dopamina- $\beta$ -hidroxilasa. El paso limitante en esta secuencia es el primero, es decir, la hidroxilación de tirosina.

El catabolismo de la noradrenalina se efectúa por dos vías:

- a) La desaminación oxidativa por acción de la enzima monoaminoxidasa (MAO).
- b) La O-metilación por acción de la enzima catecol-O-metil transferasa (COMT).

Sin embargo, recuérdese que en el Capítulo 3 dijimos que, en condiciones normales, la forma más difundida de terminación de la acción de la noradrenalina es su recaptación presináptica intacta, sin metabolizar. Sólo cuando este mecanismo de recaptación se satura cobra importancia la metabolización por MAO o COMT.

Existen dos tipos principales de receptores adrenérgicos (o adrenoceptores):

- a) *Receptores  $\alpha$* .
- b) *Receptores  $\beta$* .

Como en el caso de la acetilcolina, estos tipos de receptores fueron identificados mediante el uso de agonistas y antagonistas adrenérgicos. Pertenecen a la superfamilia de receptores asociados con proteínas G.

- a) Se denomina efecto adrenérgico  $\alpha$  a aquel que muestra la siguiente secuencia de actividad para agonistas: noradrenalina  $\geq$  adrenalina  $\gg$  isoproterenol (un agonista adrenérgico sintético).
- b) Se denomina efecto adrenérgico  $\beta$  a aquel que muestra la siguiente secuencia de actividad para agonistas: isoproterenol  $>$  adrenalina  $\geq$  noradrenalina.

TABLA 13.2 Drogas y sus sitios de interferencia en el sistema nervioso autónomo.

| Sitio de acción                               | Tipo de sinapsis                  | Droga                      | Efecto  |
|---|-----------------------------------|----------------------------|---|
| <b>síntesis</b>                               | colinérgica                       | hemicolinio                | anticolinérgico; bloqueo de la captación de colina                |
|   | adrenérgica                       | $\alpha$ -metil-p-tirosina | simpaticolítico; bloqueo de tirosina hidroxilasa                  |
|   |                                   | $\alpha$ -metil-DOPA       | simpaticolítico; compite por la síntesis de noradrenalina (NA)    |
| <b>bloq. de captación en vesíc. sináptica</b> | adrenérgica                       | reserpina                  | simpaticolítico; desplaza NA y disminuye la actividad adrenérgica |
| <b>bloq. de captación neuronal</b>            | adrenérgica                       | cocaína                    | simpaticomimético; aumenta NA en la brecha sináptica              |
| <b>desplazamiento de transmisor</b>           | adrenérgica                       | anfetamina                 | simpaticomimético; aumenta NA en la brecha sináptica              |
| <b>bloq. liberación de transmisor</b>         | colinérgica                       | tox. botulínica            | anticolinérgico   |
|   | adrenérgica                       | bretilio                   | simpaticolítico   |
| <b>estímulo del receptor</b>                  | <b>colinérgica</b><br>M1, M2, M3  | metacolina                 | colinomimético  |
|   | <b>nicotínico adrenérgico</b>     | nicotina                   | colinomimético  |
|   | $\alpha_1$                        | fenilefrina                | simpaticomimético   |
|   | $\alpha_2$                        | clonidina                  | simpaticomimético   |
|   | $\beta$                           | isoproterenol              | simpaticomimético   |
|   | $\beta_1$                         | xamoterol                  | simpaticomimético   |
|   | $\beta_2$                         | procaterol                 | simpaticomimético   |
|   | $\beta_3$                         | BRL37344                   | simpaticomimético   |
|   |                                   |                            |   |
| <b>bloqueo del receptor</b>                   | <b>colinérgico</b><br>muscarínico | atropina                   | bloqueo colinérgico   |
|   | M1                                | telenzepina                | bloqueo colinérgico M1  |
|   | M2                                | himbacina                  | bloqueo colinérgico M2  |

**TABLA 13.2 Drogas y sus sitios de interferencia en el sistema nervioso autónomo (continuación)**

| Sitio de acción     | Tipo de sinapsis   | Droga            | Efecto                               |
|---------------------|--------------------|------------------|--------------------------------------|
|                     | M3                 | hidrosiladifenol | bloqueo colinérgico M3               |
|                     | nicotínico         | d-tubocurarina,  | bloqueo colinérgico muscular         |
|                     | nicotínico         | hexametonio      | bloqueo colinérgico ganglionar       |
|                     | <b>adrenérgico</b> |                  |                                      |
| inh. de degradación | α1                 | prazosin         | bloqueo α1                           |
|                     | α2                 | yohimbina        | bloqueo α2                           |
|                     | β                  | propranolol      | bloqueo β                            |
|                     | β1                 | metoprolol       | bloqueo β1                           |
|                     | β2                 | butoxamina       | bloqueo β2                           |
|                     | colinérgico        | fisostigmina     | colinomimético,<br>anticolinesterasa |
|                     | adrenérgico        | pargilina        | inhibidor de MAO                     |
|                     |                    | pirogalol        | inhibidor de COMT                    |

A su vez, cada tipo de adrenoceptores se subdivide en los subgrupos α1 y α2, y β1, β2 y β3. El mecanismo subcelular de acción del adrenoceptor α1 es el aumento de la conductancia al  $\text{Ca}^{2+}$  y la activación del "turnover" de fosfolípidos de inositol. El mecanismo subcelular del adrenoceptor α2 es la inhibición de adenilato ciclase. El mecanismo subcelular de acción de los receptores β1, β2 y β3 es la activación de la adenilato ciclase.

Los receptores adrenérgicos α2 fueron inicialmente descritos como de localización presináptica y con función de modulación negativa de la liberación de norepinefrina (*automodulación*, ver Capítulo 3). Sin embargo, en el SNC existen también adrenoceptores α2 de localización postsináptica. Los receptores adrenérgicos β1, β2 y β3 tienen localización tanto pre- como postsináptica.

La disponibilidad de agentes farmacológicos con actividad sobre el sistema nervioso autónomo es amplia. En la Tabla 13.2 se resumen los sitios de acción de las principales drogas de aplicación clínica.

### 13.5 PROCESADO DE INFORMACIÓN EN LOS GANGLIOS AUTONÓMICOS

En los ganglios simpáticos y parasimpáticos existe un importante procesado de la información neural, provisto por circuitos sinápticos semejantes a los analizados en el capítulo 3. Asimismo, diversas hormonas (esteroides, trofinas hipofisarias, hormonas tiroideas) afectan la actividad de los ganglios simpáticos, por lo que deben considerarse como "*pequeños cerebros*" neurales y neuroendocrinos.

Los ganglios autonómicos son el elemento más periférico en la jerarquía funcional mostrada en la Fig. 13.1. Tomemos como ejemplo los ganglios simpáticos cervicales superiores. En ellos, como en todos los demás componentes de la cadena para- y prevertebral, la respuesta eléctrica ante la estimulación preganglionar comprende:

- a) Una despolarización rápida, o *potencial excitatorio postsináptico rápido*, de unos 2 msec de duración, responsable de la génesis del potencial de acción en las neuronas ganglionares. El transmisor involucrado en este PEPS rápido es la acetilcolina actuando a través de un receptor nicotínico, bloqueable por hexametonio.
- b) Una hiperpolarización lenta, o *potencial inhibitorio postsináptico lento*, de unos 2 seg de duración, producido por la liberación de dopamina por un grupo de interneuronas catecolaminérgicas (células SIF, "small, intensely-fluorescent cells").
- c) Una despolarización lenta, o *PEPS lento*, de unos 30 seg de duración, producido por la acetilcolina actuando a través de receptores MI.
- d) Una hiperpolarización lenta tardía, o *PIPS lento tardío*, producido por liberación de neuropeptidos, en algunos casos, del tipo LHRH.

En los ganglios cervicales superiores se han identificado receptores hormonales y efecto de varias hormonas sobre los mecanismos neuronales arriba citados (p. ej., receptor colinérgico MI, liberación de acetilcolina). Como estos ganglios, que constituyen el primer segmento de la cadena paravertebral simpática, inervan la glándula pineal, eminencia media, neuro- y adenohipófisis, y glándulas tiroides y paratiroides, y afectan la secreción hormonal en estas regiones, constituyen *centros de integración de información neural y endocrina ubicados fuera del SNC*.

### 13.6 SUPERSENSIBILIDAD EN EFECTORES DESNERVADOS

Si se seccionan las fibras nerviosas motoras de un músculo esquelético, el músculo se vuelve *supersensible* tras completarse la degeneración walleriana (anterógrada) de las fibras neurales seccionadas. Esta supersensibilidad se exterioriza tanto ante la inyección sistémica como aplicación local de acetilcolina (Capítulo 3).

Un efecto semejante se observa en los efectores autonómicos. Unos días (3-5) después de la desnervación, tales efectores desnervados se hacen supersensibles a la inyección de distintos agonistas adrenérgicos. Esta *supersensibilidad por desnervación* es también observable en el SNC, y muchas secuelas de lesiones o bloqueos farmacológicos prolongados, por ejemplo, después de una sección medular, o a continuación de un tratamiento prolongado con neurolépticos bloqueantes de receptores dopamínergicos (disquinesia tardía, Capítulo 11), se atribuyen a cambios plásticos en membranas celulares desnervadas.

Las causas de la supersensibilidad son variadas y comprenden elementos pre- y postsinápticos:

*Presinápticamente*, la sinapsis autonómica pierde la capacidad de recaptar el neurotransmisor, por lo que mayores cantidades del agonista llegan a los sitios receptores con el consiguiente aumento del efecto (*supersensibilidad presináptica*).

*Postsinápticamente*, al cabo de unas horas de desnervadas, las células muestran una mayor síntesis de receptores, los cuales se traslocan y dispersan por toda la superficie celular (p. ej. los receptores nicotínicos del músculo esquelético desnervado, ver Capítulo 3). Este incremento de receptores condiciona la aparición de la *supersensibilidad postsináptica*. Como parte de los cambios postsinápticos observados después de la desnervación, se registra también un aumento de la sensibilidad del efector desnervado ante diversos estímulos inespecíficos.

### 13.7 REFLEJOS AUTONÓMICOS ESPINALES

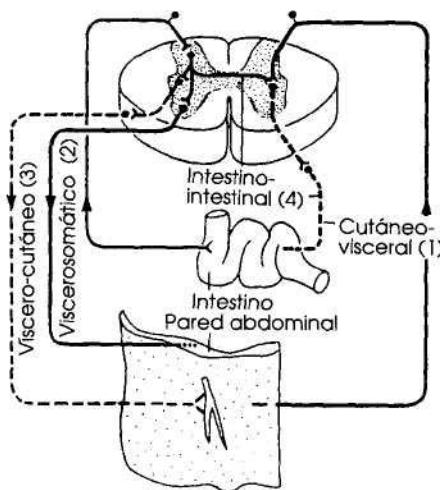
Por analogía con el sistema motor somático, en el cual las motoneuronas espinales  $\alpha$  son la "vía final común", las neuronas ganglionares simpáticas y parasiméticas ("motoneuronas autónomas") son la *vía final común del sistema nervioso autónomo*. Sin embargo, la homología entre ambos tipos de motoneuronas no es completa.

A diferencia de las motoneuronas somáticas, las células ganglionares autónomas sólo reciben una restringida información inter-metamérica. Si bien en el caso de la cadena paravertebral simpática, las neuronas ganglionares pueden recibir influencias ascendentes o descendentes de otras metámeras (a través del tronco simpático), es en la *columna intermediolateral de la médula espinal*, localización de las neuronas preganglionares autónomas, donde se realiza la integración de las aferencias segmentarias espinales con las influencias descendentes de niveles superiores. Los somas de las neuronas autónomas preganglionares de la columna intermediolateral de la médula son más pequeños y numerosos que los de las motoneuronas.

A las conexiones sinápticas entre aferencias y eferencias autónomas espinales se las denomina, genéricamente, *arco reflejo autónomo*. Como puede verse en la Fig. 13.4, existen por lo menos tres sinapsis entre las neuronas aferente y eferente autónomas, ya que no hay conexión directa entre la neurona visceroreceptiva aferente y la neurona preganglionar de la columna intermediolateral, y existe además una sinapsis ganglionar. También puede apreciarse en la Fig. 13.4 la conexión en-

entre aferencias viscerales y motoneuronas. La presencia de sinapsis interpuestas facilitan las influencias modulatorias sobre los reflejos autonómicos.

La organización espinal del sistema simpático tiende a ser *segmentaria* o *metamérica*. Las neuronas preganglionares de un segmento medular determinado establecen contacto con los aferentes viscerales que entran en la médula a ese nivel (Fig. 13.4). En ciertos órganos, esta particularidad está muy acentuada; aferentes del corazón, o de los órganos excretorios, hacen contactos sinápticos segmentarios con neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas que inervan a los mismos órganos (reflejos *intestino-intestinales*, *cardio-cardiacos*, *de evacuación vesical*, etc.).



**Figura 13.4** Reflejos espinales segmentarios. En el cutáneo-visceral (1) el aferente primario proviene de la piel y el eferente es el sistema simpático inervante de la víscera. Cuando los aferentes provienen de vísceras (reflejos víscero-cutáneos y víscero-somáticos), la salida eferente puede ser tanto simpática (3) (ej., enrojecimiento de la piel por irritación de una víscera) como somática (ej., contracción de un músculo abdominal por inflamación de una víscera) (2).

Dicha *organización segmentaria de los reflejos viscerales* puede verificarse clínicamente. En condiciones patológicas de significado clínico, como por ejemplo, la inflamación de la vesícula biliar o la apendicitis, la musculatura voluntaria de las metámeras afectadas está contraída, y los dermatomas correspondientes, enrojecidos. Esta situación se explica por una acción inhibitoria de los aferentes viscerales originados en el órgano afectado sobre la vía vasoconstrictora eferente del mismo segmento medular (vasodilatación con enrojecimiento de la piel), y una acción excitatoria de las mismas aferencias sobre las motoneuronas segmentarias (reflejo de "defensa" de la musculatura abdominal) (Fig. 13.4). En forma recíproca, la estimulación de termorreceptores cutáneos produce una inhibición refleja de las vísceras inervadas por el mismo segmento espinal, a través de las neuronas

simpáticas correspondientes (véase el Capítulo 4 para más detalles sobre el fenómeno del dolor visceral).

Tras una *sección medular completa* en el hombre, desaparecen, durante unos 2-6 meses, los reflejos autonómicos originados en segmentos inferiores a la sección. Durante la primera fase de esta parálisis, la piel está seca y rosada, debido a que la actividad simpática de las fibras que inervan las glándulas sudoríparas y vasos es muy baja. Esta hipoactividad se revierte paulatinamente, para transformarse en hiperreflexia. En esta fase la estimulación de la piel produce una intensa sudoración en las zonas inervadas por la médula desaferentada.

Durante la fase de hiperexcitabilidad después de la sección medular, tanto estímulos exteroceptivos, como el pellizcar la cara interna del muslo o dilatar manualmente el esfínter anal externo, como estímulos interoceptivos, como la contracción de la musculatura vesical o la dilatación de la musculatura intestinal, desencadenan *un reflejo en masa*. Durante este reflejo en masa, se observan, entre otros fenómenos, secreción de catecolaminas adrenales, hipertensión arterial, pi-loerección y sudoración profusa (véase el Capítulo 9 para otros efectos de la sección medular completa).

La *médula espinal aislada* es capaz, después de recuperarse del shock espinal, de mantener una serie de *reflejos autonómicos simples*. Por ejemplo, el calentamiento de la piel produce pérdida de calor por vasodilatación y sudoración. El paso de posición supina a erecta, o la pérdida de sangre, produce reflejos segmentarios vasomotores compensatorios. La estimulación de la piel en las metámeras correspondientes desencadena la micción o defecación.

### 13.8 REFLEJOS AUTONÓMICOS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO

Los diferentes "centros" autonómicos del tronco encefálico que participan en la regulación de órganos y sistemas (sistema cardiovascular, respiración, función gastrointestinal, micción, defecación) no están definidos con precisión. La información disponible ha sido obtenida a partir de experimentos en los cuales se evalúa una función dada después de la transección del tronco encefálico, de lesiones estereotácticas de núcleos o tractos nerviosos, o de estimulación de regiones cerebrales definidas. En general, es excepción el encontrar grupos neuronales contiguos, y definibles en forma funcional y anatómica como "centros".

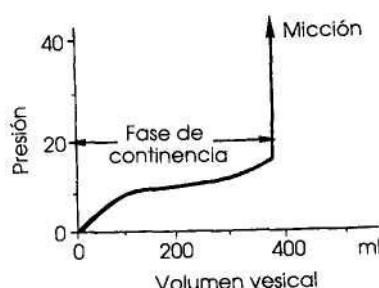
Los arcos reflejos medulares simpáticos y parasimpáticos están sujetos a *influencias inhibitorias y estimulatorias del tronco encefálico*. Un ejemplo de esta regulación lo da la participación de neuronas bulbares en el control circulatorio. La formación reticular de la porción más caudal del bulbo, tratada en el Capítulo 12, es, muy posiblemente, el sitio de origen de la actividad basal de las fibras simpáticas periféricas vasomotoras y cardíacas. Dos son las pruebas que avalan esta hipótesis:

- a) El aislamiento del bulbo del resto de las regiones ubicadas rostralmente (corte que produce el animal descerebrado que analizáramos en el Capítulo 10) no tiene efectos apreciables sobre la presión arterial ni sobre su regulación primaria.
- b) Tampoco se observan cambios importantes de la presión arterial cuando se interrumpen todas las aferencias provenientes de los quimio- y barorreceptores, o de las vías somatosensoriales.

La *eficacia del mecanismo regulatorio bulbar* es notable cuando se le compara con el observable a nivel espinal. En el animal descerebrado (corte entre los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores), los lechos vasculares de los diversos órganos responden de forma coordinada, casi perfecta, a las modificaciones de la postura, de tal manera que la perfusión es normal. En cambio, los animales espinales por corte alto (p. ej., en T1) la actividad vasomotora en reposo es débil y carece de regulación fina; sólo el corazón, que aún se conecta con el bulbo por medio del vago, conserva cierta capacidad regulatoria. Como hemos mencionado, el sistema simpático de este animal espinal con sección torácica alta responde ante una hemorragia o cambios en la postura con cierta vasoconstricción local tendiente a evitar la hipotensión excesiva. Estos ejemplos ilustran el concepto de *organización jerárquica autonómica* expuesto en la Fig. 13.1.

### 13.9 CONTROL NEURAL DE LA MICCIÓN Y DEFECACIÓN

La función de la vejiga urinaria es el almacenamiento y evacuación periódica completa de la orina producida en forma continua por el riñón. Esta función se basa en la actividad miogénica del músculo liso vesical y en mecanismos neuronales autonómicos y somáticos. En el control de la vejiga urinaria, las fases de recolección prolongada de orina se alternan con breves períodos expulsivos (micción).

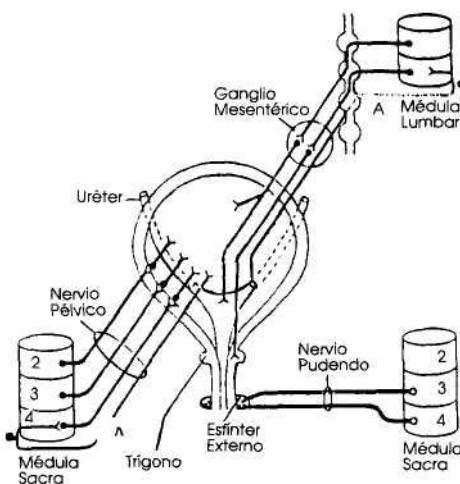


**Figura 13.5** Diagrama presión-volumen en la vejiga urinaria humana. La fase de continencia comprende la porción plana de la curva. El aumento de la presión coincide con la micción.

Durante la *fase de recolección de orina* la actividad neural previene el vaciado de la vejiga. La vejiga se llena a una velocidad de unos 50 ml/hora. La plasticidad de la musculatura lisa vesical (véase Capítulo 7) asegura que la presión intravesical se incremente sólo en forma leve durante el llenado (Fig. 13.5).

Cuando la vejiga se ha llenado unos 150-250 ml, se percibe la urgencia para orinar, fenómeno desencadenado por los aumentos breves de la presión intravesical. A partir de este momento la micción puede contenerse por acción voluntaria. Al alcanzarse un contenido de 400-500 ml, se desencadena la *fase de evacuación de orina o micción* incontrolable.

En la Fig. 13.6 se esquematizan los distintos componentes neurales y musculares participantes en la micción. La musculatura de la vejiga (*músculo detrusor*) está inervada excitatoriamente por fibras *parasimpáticas* provenientes del *nervio pélvico*, porción de salida del parasimpático sacro. Esta inervación es imprescindible para el normal vaciado vesical.



**Figura 13.6** La vejiga recibe inervación parasimpática originada en S2-S4, que estimula al detrusor y produce vaciado, y simpática (ganglio mesentérico) que inhibe al detrusor y estimula el esfínter interno (I) (trígono). Los aferentes viscerales (A) forman parte de ambos arcos reflejos. El esfínter externo no recibe inervación somática a través del nervio pudendo.

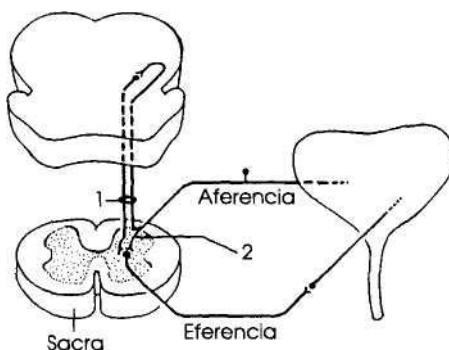
El sistema *simpático* inhibe al músculo detrusor y estimula al esfínter interno vesical, o *trígono*. Las neuronas preganglionares simpáticas están ubicadas en la *columna intermediolateral de la médula lumbar alta*, y proyectan a los ganglios prevertebrales mesentéricos inferiores.

El sistema *motor somático* inerva el esfínter externo por medio de los nervios *pudendos*, que llevan los axones de motoneuronas ubicadas en S2-S4.

El nivel de llenado de la vejiga urinaria es detectado por *mecanorreceptores de estiramiento* ubicados en la pared vesical, cuyas fibras aferentes corren por el *nervio pélvico*, y sus cuerpos neuronales están ubicados en los ganglios dorsales sacros correspondientes. Desde el trígono existe también información sensorial, par-

ticularmente nociceptiva, vehiculizada por fibras que viajan en paralelo a las fibras simpáticas y que tienen los cuerpos neuronales en los ganglios dorsales de la región lumbar alta; esta aferencia es importante en los procesos de inflamación vesical.

El *reflejo de micción* se desencadena por activación de los receptores de estiramiento de la pared vesical, y esta información neural desencadena la activación de la vía parasimpática al detrusor y evacuación de la vejiga. En este arco reflejo se requiere que esté intacta la región protuberancial anterior (arco reflejo 1 de la Fig. 13.7). La estimulación eléctrica de la región *protuberancial anterior* desencadena el reflejo de micción.



**Figura 13.7** Reflejo de micción en un gato intacto (arco 1) y en el gato espi-  
nal crónico (arco 2). En el animal intac-to el arco 2 no es funcio-nante.

Una vez que la vejiga ha comenzado a vaciarse, el proceso se acelera exponencialmente ("feedback positivo") debido a:

- La activación en aumento de los mecanorreceptores de la pared vesical, esta vez por contracción del detrusor.
- La activación de los aferentes del trígono, debido al pasaje de orina.
- El bloqueo de las influencias inhibitorias del reflejo a nivel espinal como supraespinal.
- La inhibición de las motoneuronas sacras que controlan el esfínter vesical externo.

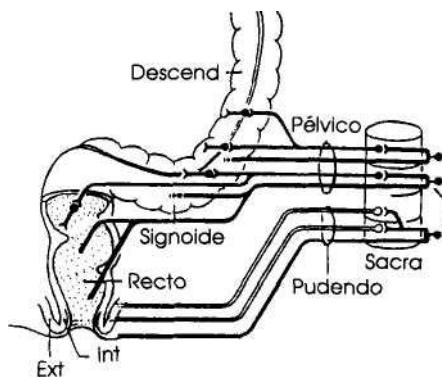
Tras una sección medular, y cuando se reinicia el reflejo después del shock espinal inicial, éste se debe exclusivamente a la operación del arco 2 mostrado en la Fig. 13.7. A este cuadro se le denomina "*vejiga automática*", desencadenándose el reflejo por estimulación del dermatoma correspondiente. Es probable que el arco reflejo 2 (Fig. 13.7) sea la vía actuante en el recién nacido, y que sólo en etapas más tardías se desarrolle el arco reflejo 1.

Si bien la regulación de la micción es un proceso esencialmente automático, existe *modulación principalmente inhibitoria* por parte del *tronco encefálico, hipotálamo y corteza cerebral*. Las vías ascendentes y descendentes participantes son sólo parcialmente conocidas. La función de este *control supraprotuberancial* de la micción es:

- Mantener la continencia aun en condiciones de lleno vesical.
- Desencadenar la evacuación vesical cuando las circunstancias sociales así lo permitan.

La *evacuación y continencia intestinales* están bajo el control del *sistema intrínseco entérico*, de la *inervación parasimpática sacra*, y de *mechanismos somatomotores*. A diferencia de la micción, el rol del sistema simpático es sólo secundario y de escasa importancia. El extremo distal del recto está cerrado por dos esfínteres:

- El *esfínter anal interno*, compuesto por músculo liso y sin control voluntario.
- El *esfínter anal externo*, compuesto por músculo estriado inervado por motoneuronas de los segmentos S2-S4 y axones que viajan por el nervio pudendo (Fig. 13.8).



**Figura 13.8** Reflejo de defecación. El esfínter anal externo (Ext) está bajo control voluntario y su contracción tónica refleja se origina por aferentes de la piel anal. El interno (int) está inervado parasimpáticamente y se relaja en forma refleja por distensión rectal. (A) indica los aferentes somáticos o viscerales de ambos reflejos.

Normalmente, ambos esfínteres anales están cerrados. La contracción tónica del *esfínter anal externo* se debe a un reflejo con aferencias a partir de los músculos perianales y tejido circundante, en especial la piel anal.

Cuando el recto se llena de contenido intestinal, las *contracciones peristálticas del colon descendente* relajan reflejamente al esfínter interno, y aumentan refleja-

mente la contracción del esfínter externo. La *relajación del esfínter interno* es un reflejo parasimpático originado en el sistema autonómico entérico, mientras que la *contracción del esfínter externo* es un reflejo que implica aferentes que corren por el nervio pélvico hasta la médula sacra y una porción eferente constituida por las motoneuronas sacras (Fig. 13.8). Esta secuencia de fenómenos se acompaña de la urgencia para defecar, una sensación consciente desencadenada por el estiramiento de la pared rectal y colónica. Pasados unos 30 - 60 segundos desaparece la relajación del esfínter interno y de forma simultánea, y como consecuencia de la plasticidad rectal, la musculatura del recto se adapta al nuevo contenido. El resultado final es que la necesidad de la defecación desaparece.

A través de estos mecanismos neurales un individuo sano puede mantener la continencia fecal hasta un volumen de contenido rectal de aproximadamente dos litros. En dicha continencia participan *mecanismos corticales* que actúan:

- a) A través de la excitación de motoneuronas que inervan el esfínter externo.
- b) A través de la inhibición del reflejo parasimpático (Fig. 13.8).

La *defecación* es iniciada por:

- a) Un esfuerzo voluntario (aumento de la presión intraabdominal).
- b) La facilitación supraespinal simultánea de las vías parasimpáticas.
- c) La relajación de ambos esfínteres.

La lesión de la médula sacra elimina totalmente el reflejo de defecación. La sección medular a nivel toracolumbar produce eliminación del control supraespinal con mantenimiento del reflejo, el cual puede ser excitado por el paciente parapléjico a través de otros mecanismos (p. ej., dilatación manual del esfínter anal), asegurándose así la evacuación intestinal periódica.

### **13.10 COMPARACIÓN ENTRE LA ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LAS VÍAS AUTONÓMICAS Y SOMÁTICAS**

Hemos analizado en el Capítulo 10 los elementos básicos organizativos de la función motora somática. Recordemos que en la *médula espinal* (motoneuronas y sus interneuronas respectivas) se encuentran programas motores simples (de los cuales los reflejos motores son un ejemplo), los que pueden homologarse al sistema operativo de una computadora personal. Como hemos mencionado, se denomina "sistema operativo" de una PC a un conjunto de programas simples ("copie"; "borre"; "edite"; "verifique", etc.), que si bien en sí mismos no constituyen un programa de computación complejo, sí son la base de éstos.

En el sistema motor somático, los niveles organizativos supramedulares (*tronco encefálico, corteza motora primaria, áreas suplementaria motora y premotora*,

corteza parietal posterior) agregan en forma creciente programas motores. Estos programas, que son *automáticos* en las *regiones subcorticales*, y *conscientes y voluntarios* en las *corticales*, requieren para su ejecución de los elementos simples medulares (el "sistema operativo" de los reflejos). Es decir, los programas motores más complejos actúan a través de las mismas conexiones de los reflejos medulares para inducir la descarga coordinada de motoneuronas. En el caso de la marcha, las órdenes secuenciales de movimientos de miembros que constituyen el programa (presentes en la médula espinal) son moduladas por órdenes descendentes provenientes del área locomotora mesencefálica, bajo el control de otras zonas superiores (Capítulo 10).

En el *sistema nervioso autónomo* podemos trazar un *esquema organizativo semejante*. La *médula espinal* contiene conexiones que median los reflejos autonómicos segmentarios que controlan la función de distintos órganos. Estas manifestaciones localizadas de la función motora autonómica adquieren coordinación intersegmentaria en el *tronco encefálico*. Tal es el caso de las respuestas circulatorias analizadas en este capítulo.

Los dos niveles jerárquicos siguientes son el *hipotálamo* y el *sistema límbico* (Capítulo 14). En el *hipotálamo*, los programas autonómicos motores adquieren naturaleza homeostática genuina; por ejemplo, la respuesta cardiocirculatoria y respiratoria ante una hemorragia se completa con la neuroendocrina y conductual (secreción de vasopresina y ACTH, ingesta de líquidos, etc.). El *sistema límbico* otorga a la reacción homeostática autonómica su tonalidad emocional y vínculo social.

Es decir, tanto el sistema motor somático como autonómico tienen una misma base de organización *jerárquica* de complejidad ascendente ("sistema operativo: en la médula espinal, programas automáticos más o menos complejos en tronco encefálico o hipotálamo, programas conscientes y motivacionales en cortezas motora o límbica) (Fig. 8.1 y 13.1).

Aunque menos estudiados y conocidos, existen ejemplos de *organización en paralelo* de la respuesta autonómica. Por lo tanto, puede afirmarse que las bases organizativas de las dos principales eferencias neurales, somática y autónoma, son las mismas.

### 13.11 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Nombrar cuatro efectores del sistema nervioso autónomo.
- Identificar en un gráfico la ubicación de las neuronas pre- y postganglionares del sistema nervioso simpático y parasimpático.
- En el gráfico anterior identificar un ganglio prevertebral y un paravertebral.
- Nombrar dos diferencias entre las fibras preganglionares simpáticas y parasimpáticas.

- Nombrar cinco modalidades sensoriales de los aferentes viscerales.
- Construir una tabla comparativa de la respuesta ante la estimulación simpática y parasimpática de: (a) pupila; (b) musculatura tráqueo-bronquial; (c) corazón; (d) arterias y venas; (e) aparato genitourinario; (f) glándulas exocrinas y endocrinas; (g) hígado; (h) tejido adiposo; (i) sistema inmune.
- Teniendo presente la tabla anterior nombrar cuatro diferencias generales entre la reacción simpática y parasimpática.
- Poner dos ejemplos de sinergismo funcional entre ambos sistemas.
- Nombrar cuatro tipos de fibras colinérgicas señalando cuáles pertenecen al sistema simpático y cuáles al parasimpático.
- Nombrar cuatro tipos de fibras noradrenérgicas periféricas.
- Nombrar dos tipos de receptores muscarínicos y dos tipos de receptores nicotínicos, dando un ejemplo de cada uno de ellos.
- Nombrar dos tipos de receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$ , dando un ejemplo de cada uno de ellos.
- Poner un ejemplo de co-transmisión en el sistema simpático y uno en el parasimpático.
- Mencionar el principal mecanismo de terminación de la acción sináptica de: (a) noradrenalina; (b) acetilcolina en la sinapsis postganglionar colinérgica; (c) acetilcolina en la placa muscular.
- Representar gráficamente cuatro tipos de potenciales detectables en los ganglios simpáticos y atribuir un neurotransmisor a cada uno de ellos.
- Nombrar una causa presináptica y otra postsináptica de supersensibilidad por desnervación.
- Hacer un esquema comparativo de la organización jerárquica y en paralelo de los sistemas motores somático y autónomo.
- Poner dos ejemplos de la organización metamérica del sistema nervioso autónomo.
- Poner dos ejemplos de reflejos autonómicos presentes después de la sección completa espinal.
- Mencionar dos diferencias entre el nivel medular y bulbar de control autónomico de respuesta ante una hemorragia.
- Representar en un esquema la rama aferente, centros y rama eferente del reflejo de micción.
- Representar en un esquema la rama aferente, centros y rama eferente del reflejo de defecación.
- Hacer un esquema comparativo de la organización jerárquica del sistema motor y somático.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Alito, A.E.; Romeo, H.E.; Baler, R.; Chuluyan, H.E.; Braun, M.; Cardinali, D.P. Autonomic nervous system regulation of murine immune responses as assessed by local surgi-

- cal sympathetic or parasympathetic denervation. *Acta Physiologica et Pharmacologica Latinoamericana*. 1987, 37: 305.
- Appenzeller, O. *The Autonomic Nervous System* 4<sup>a</sup> ed., Elsevier, Amsterdam, 1990.
- Cardinali, D.P.; Romeo, H.E. Peripheral neuroendocrine interrelationships in the cervical región. *News in Physiological Sciences*. 1990, 5: 100.
- Cardinali, D.P.; Romeo, H.E.; Ochatt, C; Moguilevsky, J.M. Estrous cycle delay and inhibition of gonadotropin and prolactin reléase during sympathetic nerve degeneration after superior cervical ganglionectomy of rats. *Neuroendocrinology*. 1989, 50: 59.
- Cardinali, D.P.; Sartorio, G.; Ladizesky, M.G.; Guillen, CE.; Soto, R.J. (1986) Changes in calcitonin reléase during sympathetic nerve degeneration after superior ganglionectomy of rats. *Neuroendocrinology*. 1986, 43: 198.
- Goetzel, E.J.; Spector, N.H. (ed.) *Neuroimmune Networks: Physiology and Disease*, Wiley, Chichester, 1990.
- Marty, A. Control of ionic currents and fluid secretion by muscarinic agonists in exocrine glands. *Trends in Neurosciences*. 1987, 10: 373.
- Pérez-Polo, J.R.; Bulloch, K.; Angeletti, R.H.; Hashim, G.A.; de Vellis, J. *Neuroimmuno-modulation*, Alan R. Liss, N. York. 1988.
- Receptor Nomenclature Supplement. Trends in Pharmacological Sciences*, 1991, 12: 1.
- Romeo, H.E.; Díaz, M.C.; Ceppi, J.; Zaninovich, A.A.; Cardinali, D.P. (1988) Effect of inferior laryngeal nerve section on thyroid function in rats. *Endocrinology*. 1988, 122: 2527.
- Saúl, J.P. Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *News in Physiological Sciences*. 1990, 5: 32.
- Sjóvall, H.; Jodal, M.; Lundgren, O. Sympathetic control of intestinal fluid and electrolyte transport. *News in Physiological Sciences*. 1987.



# *Fisiología del hipotálamo y del sistema límbico*

## 14.1 ORGANIZACIÓN DEL HIPOTÁLAMO

En los vertebrados, el hipotálamo es la región cerebral de mayor importancia en la regulación del medio interno (la *homeostasis* que describióramos en el Capítulo 13). 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 el neocórtex 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 (ver Capítulo 10), 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 homeostáticas están suprimidas.

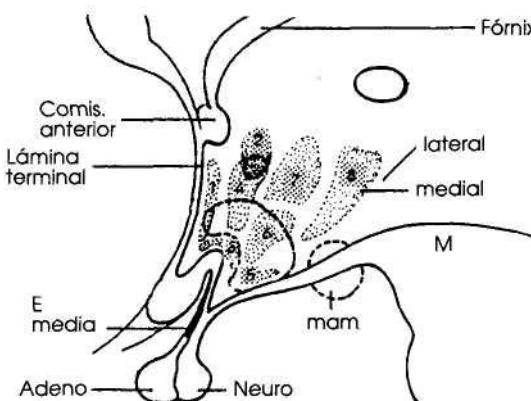
El hipotálamo está organizado para cumplir *funciones autonómicas, endocrinas y somáticas*. Las principales conexiones neurales que median estas funciones están enumeradas en la Tabla 14.1. Puede apreciarse que esta región está conectada tanto con los diversos componentes de la jerarquía motora autonómica (Fig. 13.1), como con los sistemas somatosensorial, motor y endocrino.

En la Fig. 14.1 se representan las principales regiones nucleares del hipotálamo. En el hombre el hipotálamo pesa unos 5-8 g. Sus límites anatómicos son más

**TABLA 14.1** Conexiones hipotalámicas (A: aferentes; E: eferentes)

| <b>Tracto neural</b>                             | <b>Regiones conectadas</b>  |
|--|---|
| A. Haz central del prosencéfalo (A,E)            | Conecta la circunvolución límbica con el mesencéfalo a través del hipotálamo lateral.                       |
| B. Fórnix (A,E)                                  | Conecta el hipocampo con los cuerpos mamilares hipotalámicos.   |
| C. Stria terminalis (A)                          | Conecta la amígdala con la zona ventromedial del hipotálamo.  |
| D. Pedúnculo mamilar (A)                         | Conecta la vía somatosensorial con el hipotálamo.   |
| E. Haces noradrenérgicos ventral y dorsal (A)    | Desde locus coeruleus y otras neuronas noradrenérgicas mesencefálicas.                                      |
| F. De núcleos del rafe (A)                       | Desde las neuronas serotoninérgicas del rafe.   |
| G. Retinohipotalámico (A)                        | Desde la retina al núcleo supraquiasmático.   |
| H. Tálamo-hipotalámico (A)                       | Desde el tálamo.  |
| I. Pálido-hipotalámico (A)                       | Desde el pálido.  |
| J. Fascículo dorsal-longitudinal (A,E)           | Proyección eferente a la médula espinal y aferente de vías sensoriales.                                     |
| K. Mamilotalámico, mamilotegmental (E)           | Proyecta desde cuerpos mamilares al tálamo y formación reticular.   |
| L. Hipotálamo-neurohipofisario (E)               | Desde núcleos supraóptico y paraventricular.  |
| M. Ocitocinérgico y vasopresinérgico central (E) | Desde núcleo paraventricular a amígdala, tracto solitario y columna intermediolateral de la médula espinal. |
| N. CRH (E)                                       | Desde núcleo paraventricular a mesencéfalo y médula espinal.  |
| O. LHRH (E)                                      | Desde hipotálamo anterior a áreas límbicas.   |
| P. Proyección noradrenérgica periférica (E)      | Desde ganglio simpático cervical superior a eminencia media y neurohipofisis.                               |

bien difusos; se le debe considerar como parte de un componente continuo neuronal que se extiende desde el mesencéfalo hasta las regiones báseales del telencéfalo (corteza límbica). En conjunto, esta porción del cerebro está vinculada con el antiguo sistema olfatorio.



**Figura 14.1** Regiones nucleares hipotalámicas en un corte sagital a través del III ventrículo. (1) área preóptica; (2) núcleo paraventricular; (3) núcleo supraóptico; (4) área hipotalámica anterior; (5) núcleo infundibular; (6) núcleo ventromediano; (7) núcleo dorsomediano; (8) área hipotalámica posterior. M: mesencéfalo; mam: cuerpo mamilar; Neuro: neurohipófisis; Adeno: adenohipófisis.

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 encuentran 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 una capa delgada de tejido nervioso adyacente al III ventrículo.

En la *zona medial* se distinguen varios núcleos (ver zonas numeradas de la Fig. 14.1). A la parte de la zona medial que está vinculada a la regulación adenohipofisaria se le denomina *área hipofisotropa*. En los núcleos *supraóptico* y *paraventricular* se hallan los somas del haz hipotálamo-neurohipofisario, sitio de origen de la vasopresina y ocitocina 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 ("medial forebrain bundle"). Este haz se continúa rostralmente con las estructuras vasolaterales del sistema límbico y caudalmente con las estructuras rostrales del tronco encefálico.

Como puede apreciarse en la Tabla 14.1, las conexiones aferentes y eferentes 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 hipofisotropos y neurohipofisarios).

## 14.2 FUNCIONES HIPOTALAMICAS

El hipotálamo es el nivel de la jerarquía autonómica que provee *el programa complejo de las diversas reacciones homeostáticas*. Como ya hemos visto, utiliza para ello los diversos programas elementales, segmentarios (nivel medular) o de sistemas (nivel del tronco encefálico), contenidos en los estratos inferiores de la jerarquía. Las funciones hipotálamicas son cuatro:

- 1) *Función neuroendocrina.*
- 2) *Regulación del sistema nervioso autónomo.*
- 3) *Regulación de la conducta.*
- 4) *Control de los ritmos biológicos.*

La *función neuroendocrina* está ejercida por los sistemas supraóptico-paraventricular-neurohipofisario y área hipofisotropa-eminenza media. Esta función no será tratada en esta obra; véanse al respecto los textos de Fisiología Endocrina.

En cuanto a la *regulación autonómica*, la estimulación eléctrica de casi todas las regiones hipotálamicas produce respuestas complejas (cardiovasculares, respiratorias, digestivas, piloerección, etc.). 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.

Tomemos como ejemplo la función cardiovascular. Hemos mencionado en el capítulo anterior que el sistema de servocontrol cardiovascular (presión arterial, volumen minuto cardíaco, vasoconstricción y vasodilatación periférica) reside en el bulbo y actúa mediante las reacciones segmentarias autonómicas presentes en la médula espinal. Los eferentes del sistema de servocontrol vascular bulbar son el vago y las vías descendentes simpáticas que conectan con la columna intermediolateral; sus aferentes provienen de los baro- y quimiorreceptores, y de los mecanorreceptores atriales y ventriculares cardíacos.

El nivel de regulación bulbar, autosuficiente para reflejos exclusivamente vasculares, depende para respuestas estereotipadas complejas que impliquen varios sistemas, del control superior del hipotálamo. El control hipotalámico es ejercido tanto por conexiones neuronales entre el hipotálamo y los centros bulbares como

por proyecciones hipotalámicas descendentes del tipo del fascículo dorsal longitudinal (Tabla 14.1). El sistema cardiovascular está bajo el control hipotalámico en todas las respuestas que impliquen una complejidad mayor que la del servomecanismo simple bulbar (p. ej., cambios cardiovasculares durante la termorregulación, ingesta de alimentos, conducta defensiva, etc.).

La participación del hipotálamo en la *regulación de diversas conductas* se revela por la variedad de respuestas desencadenadas ante la estimulación eléctrica de áreas hipotalámicas. Las principales conductas coordinadas por el hipotálamo son:

- a) *Conducta de defensa.*
- b) *Conducta nutritiva o apetitiva.*
- c) *Conducta termorregulatoria.*
- d) *Conducta sexual.*

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

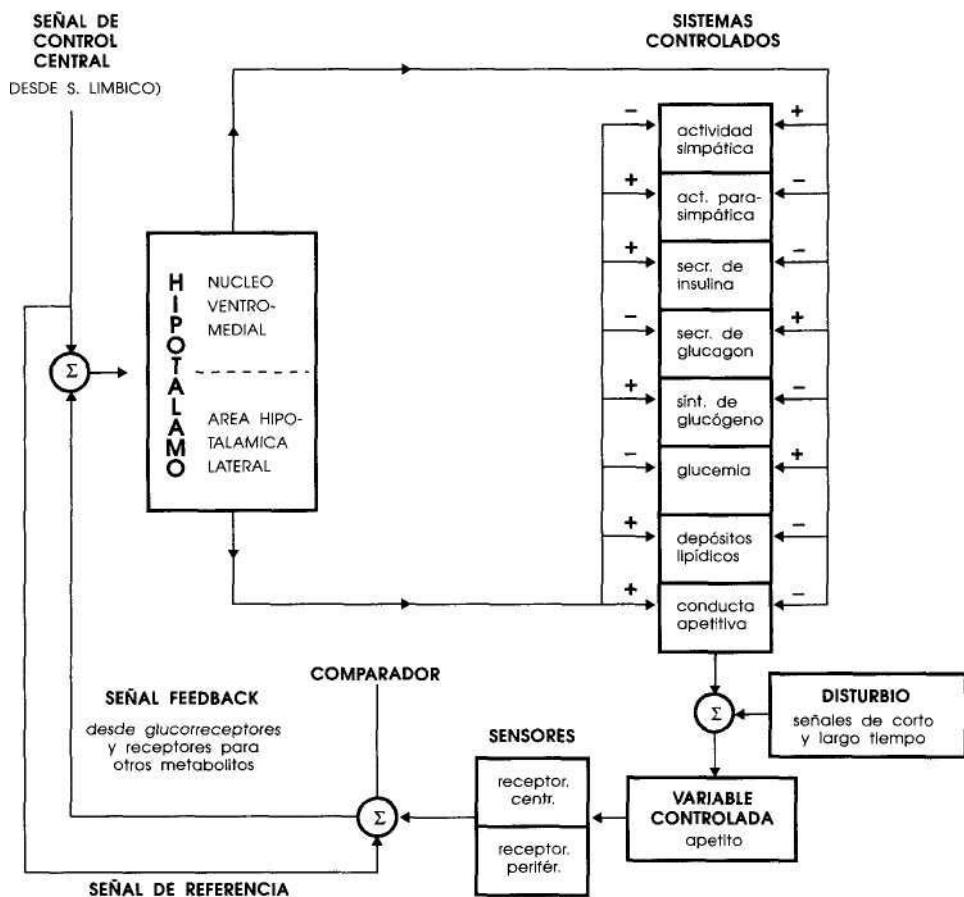
a) La estimulación eléctrica del hipotálamo medial produce una *conducta de defensa*. Esta conducta comprende en el gato la típica reacción somatomotora de lomo arqueado, extensión de las patas y despliegue de las garras, así como las reacciones autonómicas de taquipnea, midriasis y piloerección en lomo y cola. La presión sanguínea y la perfusión muscular aumentan, mientras que la motilidad y flujo sanguíneo intestinal se reducen. Hemos analizado en el capítulo anterior los elementos autonómicos de esta respuesta. Existen también cambios neuroendocrinos: secreción de catecolaminas suprarrenales, de ACTH y de corticoides.

El sistema de hipotalámico de neuronas que contiene CRH ("corticotropin releasing hormone", hormona liberadora de ACTH) (Tabla 14.1) actúa como *núcleo de comando* de la reacción de defensa. La estimulación eléctrica del núcleo paraventricular, o la administración intraventricular de CRH, producen cambios cardiovasculares, endocrinos, metabólicos y conductuales semejantes a los observados durante el estrés.

En el núcleo paraventricular hipotalámico existe un sistema de neuronas pequeñas (parvocelular) que contiene CRH y que proyecta a:

- *Eminencia media*, desde donde se secreta al sistema porta-hipofisario y controla la secreción de ACTH (esta rama media la respuesta neuroendocrina de activación del eje hipófiso-suprarrenal).
- *Tronco encefálico* (p. ej., núcleo del tracto solitario, núcleo dorsal del vago) y a la columna intermediolateral de la médula espinal (esta rama controla la respuesta autonómica).

El vínculo jerárquico entre el hipotálamo y el sistema límbico que lo controla como último nivel de la jerarquía motora autonómica (Fig. 13.1) se ejemplifica



**Figura 14.2** Análisis del control hipotalámico del apetito según la teoría de control de sistemas (ver también Fig. 9.13).

cabalmente cuando se examina la conducta de defensa. Un gato al cual le es realizada una desafferentación 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.

b) La *conducta apetitiva*, regulada por el hipotálamo comprende:

- La conducta de ingestión 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 catabólico. Como para todas las demás conductas, las conexiones límbicas le otorgan a la conducta apetitiva, propósito y significado.

En la Fig. 14.2 está representado el análisis, según la teoría de control, de la conducta apetitiva. 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, glucogenolisis, gluconeogénesis, hiperglucemia, secreción de glucagon y lipólisis.

Las lesiones de cada una de estas áreas tienen efectos opuestos a lo arriba 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*". Sin embargo, a este concepto de "centro" se le aplica la misma crítica que hemos utilizado previamente en otros casos, como el de los "centros" respiratorio y cardio-regulador bulbares de la formación reticular, en el sentido de que carecen de la individualidad anatómica y funcional como para ser considerados regiones aisladas del SNC. En el caso de la conducta de ingesta de alimentos, la participación mesencefálica (núcleos del tracto solitario y parabronquial) es tan transcendente como la hipotalámica.

Se distinguen dos tipos de señales aferentes de las regiones hipotalámicas y mesencefálicas participantes en la regulación de la conducta apetitiva:

- *Señales de corto término*, vinculadas al tamaño y calidad de cada comida.
- *Señales de largo tiempo*, probablemente originadas en el tamaño de los depósitos lipídicos corporales, y que se revelan 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 apetitiva es la glucemia. El sistema nervioso presenta dos tipos de receptores de la concentración de glucosa:

- 1) Periféricos.
- 2) Centrales.

Los *glucorreceptores periféricos* se ubican en la lengua, vena porta, duodeno, intestino y páncreas, y generan modificaciones en la actividad de los aferentes viscerales respectivos. El primer punto de relevo de esta información es el bulbo, en el núcleo del tracto solitario (ver Capítulo 12). La información integrada a este nivel sigue dos direcciones:

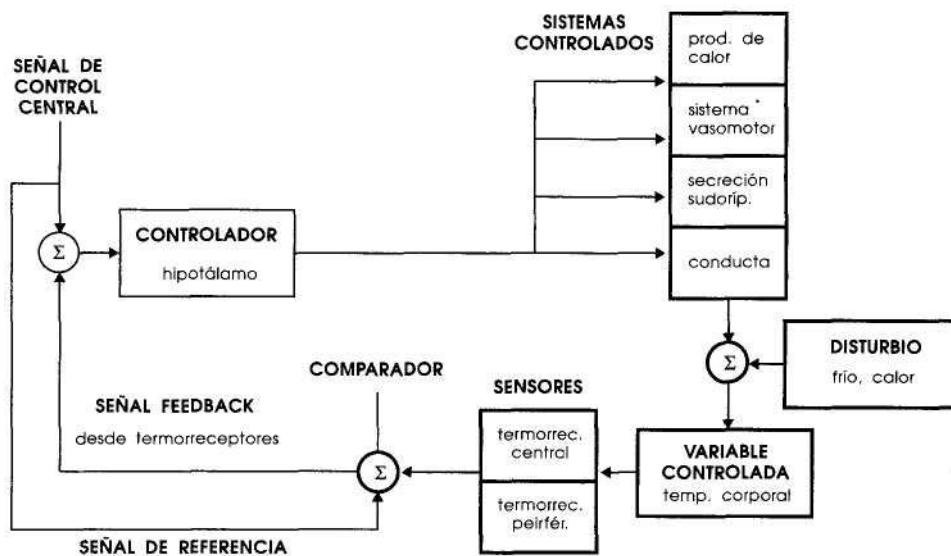
- Retorna caudalmente a través de un reflejo que incluye las neuronas del núcleo motor dorsal del vago y que afecta la víscera apropiada (p. ej., la actividad de enzimas hepáticas o la secreción de hormonas pancreáticas).
- En dirección rostral, y a través del núcleo parabronquial, la información llega al hipotálamo, donde experimenta un segundo proceso de integración, sumándose a la información provista por los *glucorreceptores centrales* sensibles a la concentración de glucosa circulante y del LCR.

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 CCK-pancreozimina, y en diversos productos metabólicos originados en el hígado y depósitos lipídicos. No existe aún un esquema fisiológico simple que permita explicar el control a largo plazo del peso corporal.

Es de destacar 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 trasmisores respectivos. La administración en las comidas de histidina y de treonina aumentan marcadamente la concentración cerebral de los neurotransmisores histamina y glicina, respectivamente. Este "sistema abierto" entre la ingesta y el cerebro ha sido explotado terapéuticamente. Así, la colina administrada como suplemento en las comidas mejora el cuadro de la disquinesia tardía (Capítulo 11) y el que se presenta en ciertos casos de la enfermedad de Alzheimer (ambos vinculados con el déficit de acetilcolina). 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 hipotalámica lateral y ventromedial durante la conducta apetitiva. Experimentos de lesiones específicas de áreas límbicas indican que, como para los otros ejemplos de organización autonómica, esta zona cerebral otorga contenido y propósito a la conducta regulada por el hipotálamo.

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. Ella no será tratada en esta obra; véanse al respecto los textos de Fisiología Endocrina.

- c) El control hipotalámico de la *conducta termorregulatoria* es mucho más preciso y constante entre individuos que el de la conducta apetitiva. Su análisis según la teoría de control está representado en la Fig. 14.3.



**Figura 14.3** Análisis del control hipotalámico de la temperatura según la teoría de control de sistemas (ver también Fig. 9.13).

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 adrenérgicos de tipo  $\beta_1$  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 el territorio correspondiente (ver Capítulo 13). Los *cambios conductuales* (búsqueda de abrigo, etc.) contribuyen también como efector del sistema de control.

En relación a los receptores involucrados en la conducta termorregulatoria, existe, como en el caso de los glucorreceptores, un mecanismo dual. Por un lado se encuentran los *termorreceptores periféricos*, a los cuales nos hemos referido en el capítulo correspondiente a la sensibilidad somatosensorial (Capítulo 4). Existen también *termorreceptores 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.

La temperatura en el hombre está precisamente regulada. Varía con las regiones (p. ej., axilas: 36,7°C; escrotal: 32°C; rectal: 37,2°C) y presenta un ritmo de 24 h, siendo mínima a la mañana y máxima hacia el fin del día. La amplitud de este ritmo es de unos 0,6°C.

- d) El último ejemplo de conducta afectada por el hipotálamo es el de la *conducta sexual*. Como en el caso de la conducta de defensa para el CRH, el grupo de neuronas LHRH que regula la descarga hipofisaria de gonadotrofinas, y así los eventos neuroendocrinos centrales del ciclo sexual, tiene también componentes de proyección hacia la corteza límbica. Es decir, el mismo grupo de *neuronas comando* está regulando los diversos componentes endocrinos (descarga hormonal hipofisaria y gonadal), autonómicos (erección, orgasmo) y motivacionales (libido) de la conducta sexual. No trataremos en la presente obra los componentes de esta conducta; véanse al respecto los textos de Fisiología Endocrina.

El hipotálamo participa en el *control de diversos ritmos biológicos*. La naturaleza misma de la función fisiológica es rítmica. Este hecho fue visualizado genialmente por Cannon al llamar homeostasis, no a la inmutabilidad de las variables fisiológicas, sino al margen dentro del cual estas variables oscilan normalmente. Actualmente se definen dos tipos de homeostasis, la *reactiva* y la *predictiva*.

La *homeostasis reactiva* estudia el conjunto de reacciones que se ponen en marcha ante las modificaciones de variables fisiológicas indispensables para la vida. Hemos analizado en este capítulo y el precedente numerosos ejemplos al respecto.

La *homeostasis predictiva* comprende los mecanismos anticipatorios que preceden a un fenómeno ambiental predecible temporalmente y que facilitan una mejor adaptación fisiológica ante él. Por ejemplo, el aumento de cortisol que precede al despertar anticipa los cambios en alerta, postura, etc. a producirse durante el despertar. Una aumentada secreción gastrointestinal precede al momento del almuerzo o cena habitual, anticipando las modificaciones en el contenido del tubo digestivo que se producirán durante la ingesta.

La base de la homeostasis predictiva es la *naturaleza oscillatoria periódica de las funciones fisiológicas*. Así como las sociedades humanas están organizadas conforme un ritmo diario de 24 horas y a un ritmo anual de 365 días, las diversas funciones fisiológicas, desde el crecimiento de una célula de la piel a las funciones psíquicas más complejas, presentan un "reloj" de alrededor de 24 horas y un "calendario" de duración anual. Se habla así de *ritmos circadianos* y *ritmos circanuales*.

Existen también otras oscilaciones de diversos períodos (minutos, horas, días, meses) y distribución menos general que las circadianas y circanuales. El objetivo

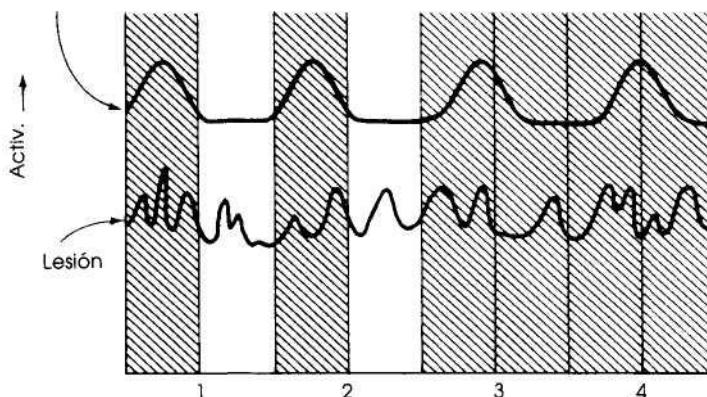
final de esta variación fisiológica periódica es que exista coincidencia, y así optimización, del máximo en actividad de órganos y sistemas y el momento del día o año en que se requiere en especial tal función.

Los procesos bioquímicos, fisiológicos y conductuales, fluctuantes rítmicamente con una periodicidad diurna o anual, están bajo el control de "relojes biológicos" presentes en el sistema nervioso central. En el caso de los ritmos diurnos, las oscilaciones endógenas de estos relojes biológicos es cercana a 24 h (23-25 h, circadiana).

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 dicho ritmo ha sido objeto de numerosas investigaciones. Para una gran cantidad de ritmos circadianos, por ejemplo el sueño 8 (ver Capítulo 15), la secreción de ACTH, melatonina u hormona de crecimiento, la temperatura de la piel y la excreción de calcio urinario, dicho oscilador se encuentra en el los *núcleos supraquiasmáticos hipotalámicos*.

Los *núcleos supraquiasmáticos* reciben una proyección directa de células *ganglionares de la retina de tipo W* (Capítulo 5). Las células ganglionares W son "dosímetros" de luz, y su proyección monosináptica retino-hipotalámica 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 vitro", una oscilación de período cercano a las 25 h. La lesión de este núcleo en primates desincroniza gran cantidad de ritmos circadianos (Fig. 14.2), y la implantación de frag-



**Figura 14.4** Ritmo circadiano en actividad motora de la rata tras la lesión del núcleo supraquiasmático. En abscisas, los períodos de 24 h. Nótese que los animales controles presentan un ritmo diario con máximo de actividad nocturna, el cual persiste, aunque con período ligeramente menor (23 h.), en oscuridad permanente. Tal actividad desaparece en el animal lesionado.

mentos 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 REM (Capítulo 15) o la excreción de K<sup>+</sup> urinario responden a un segundo oscilador (u osciladores) cuya ubicación aún no está aclarada.

La alteración de estos "relojes" y, por lo tanto, de los ritmos biológicos, se verifica con frecuencia en la práctica médica. Muchas de estas alteraciones son el resultado de un cambio en el horario impuesto por el trabajo fabril o de oficina en *turnos rotatorios*, o por los *vuelos transmeridianos*, en los cuales en pocas horas se atraviesan varios husos horarios. Es frecuente verificar la *disminución de la "performance" física e intelectual* durante los primeros días de adaptación al nuevo horario. En los *turnos rotatorios de trabajo*, la desincronización inicial se acompaña de una disminución del rendimiento y, en forma crónica, de diversas afecciones psicosomáticas, como trastornos digestivos y cardiocirculatorios, indicativos de las alteraciones neurovegetativas subyacentes. En los *vuelos transmeridianos*, por ejemplo, tras un viaje a Europa, en el que se atraviesa en avión 5-6 husos horarios en un trayecto de unas 15 horas en dirección al Este, se sufrirá el cuadro clínico conocido como "*jet-lag*" (alteraciones del sueño, cansancio, debilitamiento general). Segundo los individuos, estos síntomas puede constituir un inconveniente serio durante los 6-8 primeros días.

Otro aspecto de importancia clínica es la *variación circadiana en la sensibilidad a la mayoría de los fármacos empleados*. Su manejo racional permite optimizar las dosis y reducir, en muchos casos, los efectos colaterales. La manipulación terapéutica de los ritmos biológicos es así de gran importancia médica.

Diversas funciones 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, por acción sobre receptores específicos en las áreas cerebrales efectoras, afecta a la actividad de sistemas inteneuronales gabaérgicos del hipotálamo basal 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 melatonina de tal forma que se reproduzca la fase de larga duración de la noche 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.

Un ejemplo de *alteración de los ritmos anuales* en el hombre lo constituye la *depresión estacional*. El paciente se queja de depresión, con menos energía y aumento de peso, y de dificultades para despertarse y comenzar a trabajar, durante el otoño e invierno. Esta enfermedad, en su fase extrema, se denomina *enfermedad afectiva estacional* ("seasonal affective disorder, SAD"). Los individuos afectados experimentan los síntomas citados como inhabilitantes para la ejecución de su tareas normales. A menudo están deprimidos y fatigados y con deseo de alejarse del mundo y de todo contacto social. Pueden en ocasiones aumentar las horas de sueño diarias en unas 2-4 horas, tienen un apetito incontrolable (en particular por comidas ricas en hidratos de carbono) y aumentan substancialmente de peso. En la mujer se observa con frecuencia un agravamiento del cuadro de tensión premensual. Esta sintomatología indica el compromiso de diversas funciones hipotalámicas. La fototerapia, que consiste en la aplicación de intensidades de luz artificial semejantes a un mediodía del verano, ha demostrado ser de utilidad en el tratamiento del SAD.

### 14.3 ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA LIMBICO

En una visión simplificada, la función cerebral puede considerarse como el producto del *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 estereognósticas. 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* (que implican un alto contenido afectivo; sólo se recuerda aquello que emocionalmente nos interesa).

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 (Fig. 13.1). Filogenéticamente, el sistema límbico corresponde a las partes más antiguas del telencéfalo y a las estructuras subcorticales que de él derivan (Fig. 14.5).

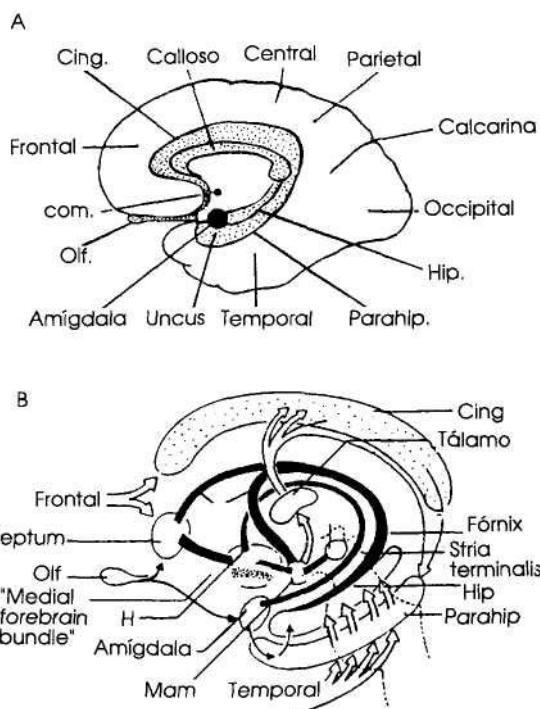
Se distinguen en el sistema límbico:

- a) Una porción cortical.
- b) Una porción subcortical.

La *porción cortical* esta 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, y se le llamó "rinencéfalo" porque se la consideró, 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*) (Fig. 14.5).

Las conexiones aferentes y eferentes del sistema límbico son extremadamente complejas (Fig. 14.5). 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 *stria terminalis* y vías *amigdalófugas ventrales*, y con las porciones del cerebro olfatorio a través del *haz central del prosencéfalo* (Tabla 14.1). Mediante el hipotálamo, el sistema límbico se conecta con estructuras mesencefálicas (*área límbica mesencefálica*) (Fig. 14.5).



**Figura 14.5** Componentes y conexiones del sistema límbico. Cing: cíngulo; Hip: hipocampo; Parahip: giro parahipocámpico; Olf: bulbo olfatorio; com: comisura anterior; Mam: cuerpo mamilar; H: hipotálamo; L: área límbica mesencefálica. La característica básica de este sistema es la multiplicidad de conexiones reverberantes y en paralelo. En forma simple puede visualizárselo como un continuo entre 3 polos: un polo anterior (corteza límbica), un polo medio (hipotálamo) y un polo caudal (área límbica mesencefálica). Las conexiones entre los 3 componentes son multisinápticas y direccionales en ambos sentidos.

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*. Entre ellos, el circuito:

*giro parahipocámpico ↔ hipocampo ↔ fórnix ↔ septum ↔*  
*↔ cuerpos mamilares ↔ tálamo anterior ↔ giro cingulado*

que es un sustrato neuronal de importancia en la *emocionalidad* y en la *memoria*. Como veremos en el Capítulo 16, la fijación de los engramas de memoria depende de la activación simultánea de estas vías del sistema límbico.

#### 14.4 FUNCIONES DEL SISTEMA LIMBICO

El sistema límbico controla la *conducta emocional* y, por lo tanto, la *motivación*. Media la *adaptación emocional y social* a un medio ambiente en constante cambio, y 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 monos desencadenan conductas complejas *carentes de objetivo o contenido*. Por ejemplo, "falsa rabia", hiperfagia o hipersexualidad (síndrome de Kluver-Bucy).

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 elementales *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-témporo-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-témporo-occipital, el hipotálamo y el sistema límbico* se evidencia en distintos experimentos:

- Pueden activarse neuronas de la amígdala por estimulación de áreas neocorticales sensoriales.

- b) La epilepsia del lóbulo temporal en el hombre se acompaña de distintos signos emocionales autonómicos y sensoriomotores.

También las observaciones clínicas en humanos indican que la conexión "corteza de asociación parieto-támporo-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 (Capítulo 16), y así se hace significativa. A través de la amígdala, se inducen aquellas *conductas afectivas* que se han probado como *apropiadas* y con *éxito social* en las ocasiones previas. La amígdala, como parte del sistema límbico, activa y/o inhibe los mecanismos hipotalámicos adecuados. El sistema límbico regula los programas contenidos en el hipotálamo, de forma semejante al modo como las vías descendentes motoras seleccionan los programas de movimiento contenidos en los niveles inferiores de la jerarquía motora somática (Capítulos 9 y 10).

## 14.5 SISTEMA LÍMBICO Y EMOCIONALIDAD

Aun cuando cualquiera puede entender el significado del término "emoción", no puede darse a éste una definición científica acabada. Las emociones comprenden *nuestros sentimientos y estados de ánimo*, y su *expresión en conductas motoras* y en las respuestas del sistema nervioso autónomo y endocrino. Sólo esta última parte puede evaluarse objetivamente; sin embargo es imposible hacer una descripción de una emoción determinada basándose exclusivamente en las reacciones autonómicas y endocrinas, sin considerar introspectivamente lo que cada uno de nosotros interpreta como dicha emoción.

La expresión de las emociones está basada primordialmente en *reacciones neurovegetativas*, las cuales son, en parte, innatas, hereditarias y típicas de la especie, y en parte adquiridas durante edades tempranas. Las reacciones emocionales innatas sirven como señales para los congéneres y para miembros de otras especies, y tienen por lo tanto muy importante valor adaptativo y evolutivo.

Paralelamente a este elemento innato de la conducta emocional, se identifica un *componente adquirido*, resultante de las primeras etapas de contacto del recién nacido con sus padres y el ambiente que lo rodea. Es a través de este proceso como se produce la particularización de las respuestas emocionales y, como consecuencia, del tipo de patología que, en caso de producirse, se observará en un individuo dado. Así como la corteza visual de un gato privado de un ojo se altera, también la corteza límbica de un niño recién nacido fijará *engramas particulares* dependiendo del tipo de estimulación emocional que reciba en los primeros estadios del desarrollo. Esta relación interesa tanto a las Neurociencias como al Psicoanálisis.

La *producción de emociones* está asociada con la capacidad cognitiva de la especie y, por lo tanto, con la percepción y evaluación de estímulos sensoriales en relación con la memoria de la experiencia vivida. Es probable que todas las es-

tructuras del sistema límbico participen en su génesis, como lo revelan las consecuencias de la patología tumoral, inflamatoria o sistémica de la región.

Sin embargo, el polo mesencefálico del *sistema límbico* es un sitio relevante por su particular neurofarmacología, y por su proximidad y relación con las distintas zonas mesencefálicas en las que se localizan los servomecanismos respiratorios, cardiocirculatorios y metabólicos (posiblemente el *correlato fisiológico del inconsciente*).

El sistema límbico "in toto" y, en particular, su *polo mesencefálico* se vinculan con las alteraciones de la homeostasis emocional llamadas "enfermedades psiquiátricas". Así, el sistema monoaminérgico de la formación reticular que analizamos en el Capítulo 12 es de particular importancia en la génesis de enfermedades psiquiátricas como la depresión uni o bipolar y la esquizofrenia.

Estos grupos neuronales monoaminérgicos comprenden un *sector noradrenérgico* de origen en el locus coeruleus y zonas contiguas, que inerva difusamente el diencéfalo y el telencéfalo (así como la médula espinal), un *sector dopaminérgico* mesolímbico que inerva de forma predominante al sistema límbico, y un *sector serotoninérgico*, originado en los núcleos del rafe, con distribución difusa en diencéfalo, telencéfalo y médula (Fig. 12.2). El *sector colinérgico* sólo está indirectamente vinculado con la emocionalidad, siendo su función preponderantemente cognitiva (memoria, Capítulos 12 y 16).

La implantación de electrodos de estimulación en el haz central del prosencéfalo, vía anatómica seguida por la mayoría de las proyecciones monoaminérgicas nombradas, *refuerza la conducta inducida*. Si el animal, un mono por ejemplo, tiene la posibilidad de autoestimulación de esta zona, lo prefiere a cualquier otra actividad, incluso la comida, llegando a accionar miles de veces por hora el estimulador. Sobre el haz central del prosencéfalo existen también regiones donde la estimulación provoca conductas aversivas.

La presencia de estos sistemas antagonistas, 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. El uno por 100 de la población sufre de esquizofrenia, un 4 por 100 de depresión uni o bipolar severa, y entre el 15 y el 30 por 100 de 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 computa-

rizada ha permitido sistematizar alteraciones del ritmo cerebral en distintas zonas cerebrales, cuya corrección se acompaña de mejoría 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 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 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, a través de las estructuras analizadas en el punto 14.2.

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 fisiopatología 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 dopamínérgico mesolímbico parece representar algún papel, ya que los bloqueantes de los receptores dopamínérgicos D2 tienen actividad anti-psicótica. Agonistas dopamínérgicos 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 dopamínérgica es causa o efecto de la esquizofrenia. El núcleo *accumbens*, estructura subcortical límbica sobre la cual proyecta el sistema dopamínérgico mesolímbico, desempeña una función de *filtro de la información afectiva* y de la información neural que circula por las proyecciones hipocámpicas participantes en la *memoria declarativa* (Capítulo 16). A través del núcleo accumbens, los terminales dopamínérgicos mesolímbicos desempeñarían un papel permisivo para el flujo de información en esta parte del sistema límbico, función semejante a la que ejerce la proyección dopamínérgica nigroestriatal en los ganglios básales

(Capítulo 11). Los llamados "signos negativos" de la esquizofrenia (demencia, atrofia de los hemisferios cerebrales) no son sensibles al tratamiento con bloqueantes D2.

## 14.6 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Nombrar tres funciones generales del hipotálamo.
- Ubicar en un corte frontal del hipotálamo tres zonas diferenciadas funcionalmente y mencionar para cada una de ellas una función fisiológica.
- Enumerar cinco conexiones aferentes y cinco eferentes del hipotálamo,, y atribuir a cada una de ellas una función hipotalámica.
- Hacer un esquema que muestre los niveles: (a) medular; (b) bulbar; (c) hipotalámico; (d) límbico, de respuesta autonómica. Poner un ejemplo que comprenda los cuatro niveles.
- Definir homeostasis reactiva y homeostasis predictiva.
- Nombrar cuatro conductas reguladas por el hipotálamo.
- Nombrar dos áreas hipotalámicas participantes en la conducta apetitiva. Atribuir tres respuestas homeostáticas por estimulación de cada área, y poner dos ejemplos de señales de corto plazo y uno de largo plazo que intervengan en el mecanismo.
- Hacer un esquema del servomecanismo participante en el control hipotalámico de la conducta termorregulatoria. Representar: un controlador neural, cuatro efectores, una variable controlada, y tres detectores (dos centrales y uno periférico). Identificar fisiológicamente cada uno de estos componentes.
- Nombrar dos tipos de termogénesis y sus mecanismos respectivos.
- Definir "ritmo circadiano".
- Hacer un esquema del mecanismo por el cual el hipotálamo controla a los ritmos biológicos.
- Nombrar cuatro estructuras componentes del sistema límbico.
- Mencionar dos funciones vinculadas con el sistema límbico.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Byerley, W.; Mellon, C. Mapping genes for manic-depression and schizophrenia with DNA markers. *Trends in Neurosciences*. 1989, 12:46.
- Cardinali, D.P. Los relojes biológicos. *Ciencia Hoy*. 1988, 1:11.
- Cardinali, D.P.; Vacas, M.I. Cellular and molecular mechanisms controlling melatonin release by mammalian pineal glands. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 1987, 7: 323.
- Cardinali, D.P.; Vacas, M.I.; Rosenstein, R.E. (1988) Cellular effects of melatonin: receptors, second messengers and cell targets in brain. En: *The Pineal Gland and Cancer*,

- Gupta, D; Attanasio, A.; Reiter, R.J. (ed.) Brain Research Promotion, Londres 1988, p. 77.
- Iovanna, J; Dusetti, N.; Cadenas, N.; Cardinali, D.P. Time-dependent effect of melatonin on actin mRNA levels and incorporation of  $^{35}\text{S}$ -methionine into actin and proteins by the rat hypothalamus. *Journal of Pineal Research*. 1990, 9:51.
- Kuhar, M.J. (1986) Neuroanatomical substrates of anxiety: a brief survey. *Trends in Neurosciences*. 1986, 9: 307.
- Lerer, B.; Gershon, S. (ed.) *New Directions in Affective Disorders*, Springer, Berlín. 1989.
- Martin, J.B. (1989) Molecular genetics studies in the neuropsychiatric disorders. *Trends in Neurosciences*. 1989, 12: 130.
- McGinty, D.; Szymborska, R. Keeping cool: A hypothesis about the mechanisms and functions of slow-wave sleep. *Trends in Neurosciences*. 1990, 13: 480.
- Meijer, J.M; Rietveld, W. J. Neurophysiology of the suprachiasmatic circadian pacemaker in rodents. *Physiological Reviews*. 1989, 69: 671.
- Moguilevsky, J.A. *Manual de Fisiología Endocrina y de la Reproducción*, Edición del Autor, Buenos Aires. 1990.
- Oomura, Y. Regulation of feeding by neural responses to endogenous factors. *News in Physiological Sciences*. 1987, 2: 199.
- Richardson, R.T.; DeLong, M.R. A reappraisal of the function of the nucleus basalis of Meynert. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 264.
- Rosenstein, R.E.; Cardinali, D.P. Central gabaergic mechanisms as targets for melatonin activity in brain. *Neurochemistry International*. 1990, 17: 373.
- Salamone, J.D. Behavioural functions of nucleus basalis magnocellularis and its relationship to dementia. *Trends in Neurosciences*. 1986, 9: 256.
- Solveyra, C.G.; Estevez, A.; Cardinali, D.P. GABA and its neural regulation in rat brown adipose tissue. *Journal of Neural Transmission*. 1989, 78: 17.
- Weinberg, D.R. Schizophrenia and the frontal lobe. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 367.
- Wurtman, R.J. Presynaptic control of release of amine neurotransmitters by precursor levels. *News in Physiological Sciences*. 1988, 3: 158.

# *Correlaciones electrofisiológicas de la actividad cortical. Fisiología del sueño*

## **15.1 REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CORTICAL**

El desarrollo de la corteza cerebral es el fenómeno más destacado en la evolución de los mamíferos. Representa una substancial modificación en el proceso seguido por la evolución del SNC, que está marcado por etapas más o menos lineales desde los vertebrados inferiores hasta las aves. Es el desarrollo del neocórtex lo que condiciona el éxito adaptativo de los mamíferos, adaptación que culmina en los primates. Por lo tanto no resulta extraño verificar que, de unos  $10^{11}$  neuronas presentes en el sistema nervioso humano, aproximadamente el 99% se ubiquen en la corteza cerebral y cerebelosa.

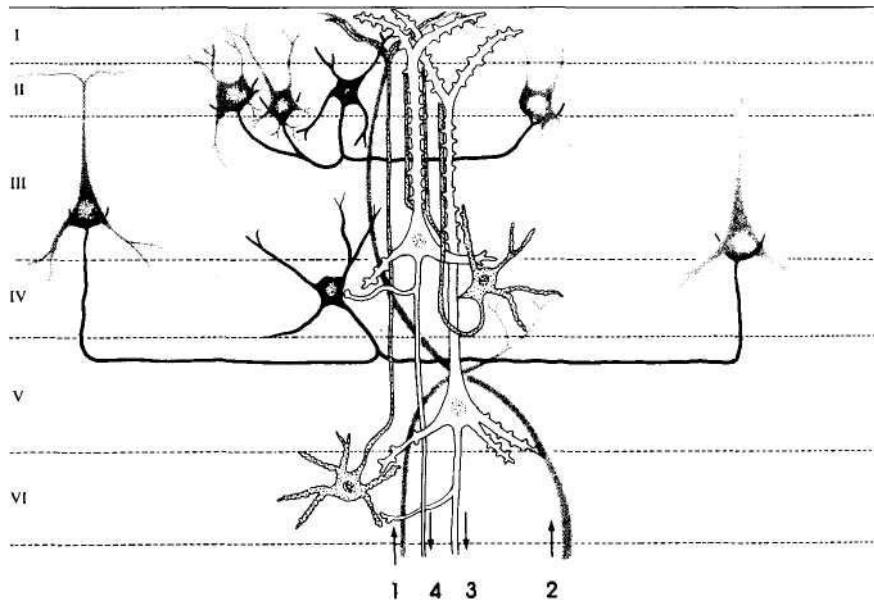
Como ya se ha mencionado en capítulos anteriores, uno de los desarrollos recientes de más importancia en la anatomía microscópica y electrofisiología del SNC ha sido la identificación de una *estructura modular columnar* para el neocórtex y, posiblemente, para toda la corteza cerebral. El principio básico de las columnas cerebrales es que las seis capas de neuronas del neocórtex (I a VI) y, posiblemente, también las tres del alo y paleocórtex, se relacionan primariamente en un *eje perpendicular* a la corteza cerebral. Esta organización da origen a unidades

funcionales cilíndricas ("columnas"), de aproximadamente 100-200  $\mu\text{m}$ . de diámetro y 2-2,5 mm. de profundidad.

Recordemos que estas columnas reciben *aférencias* de dos tipos:

- En la capa IV: desde el tálamo.
- En las capas I y II (y en menor proporción, III): desde otras zonas corticales del mismo hemisferio o del hemisferio contralateral.

Sobre la corteza cerebral proyectan también difusamente los sistemas "en telaraña" monoaminérgicos mesencefálicos, y el colinérgico del núcleo basal de Meynert, de relevancia en los procesos emocionales y en la memoria.



**Figura 15.1** Tipos de neuronas en la corteza cerebral. En blanco, dos células piramidales en las capas III y V. Ambas reciben múltiples contactos de la célula estrellada punteada de la capa IV. En negro, neuronas inhibitorias gabaérgicas y en cesto que hacen múltiples contactos sobre el cuerpo celular de diversas neuronas corticales. (1) Aferentes que provienen del tálamo terminan en la capa IV. (2) Aferentes que provienen de otras columnas corticales terminan en la capa I y II. (3) Proyecciones subcorticales originadas en la capa V (no comprenden las talámicas). (4) Proyecciones a otras zonas corticales, originadas en las capas II y III. En el gráfico no están representadas las proyecciones monoaminérgicas "en telaraña". (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

A su vez, la *información eferente* de las columnas se canaliza a través de las siguientes vías:

- a) Desde las capas II y III: hacia otras columnas cerebrales.
- b) Desde la capa V: a estructuras subcorticales (p. ej., el haz corticoespinal).
- c) Desde la capa VI: al tálamo.

Hemos mencionado en el Capítulo 1 que las formas de las neuronas de la corteza cerebral son extraordinariamente variadas. Existen dos grupos básicos:

- a) *Neuronas piramidales*, que presentan un axón diferenciable y constituyen los elementos de proyección de las columnas.
- b) *Neuronas estrelladas*, sin axón prominente o con axón muy corto, cuya función es la de constituir las interneuronas que median el procesado de la información columnar.

Las *neuronas piramidales* (o tipo I de Golgi) presentan un árbol dendrítico orientado perpendicularmente a la superficie del cerebro, el cual atraviesa varias capas de la columna respectiva (Fig. 15.1). Como se verá enseguida, estas dendritas contienen zonas de descarga donde se generan potenciales de acción, constituyendo una excepción a la regla de que el potencial de acción es exclusivamente axonal. El transmisor de las neuronas piramidales es el ácido glutámico.

Las *neuronas estrelladas* (o tipo II de Golgi) comprenden 2 subtipos (Fig. 15.1): (1) *interneuronas de orientación vertical*, que median la comunicación vertical e integración de las distintas capas dentro de la columna; (2) *interneuronas de orientación horizontal*, que median el proceso de inhibición lateral, analizado en el Capítulo 3. Diversos neuropéptidos (VIP, CCK, somatostatina, etc.) son neurotransmisores en interneuronas verticales. GABA, glicina o taurina, son neurotransmisores en interneuronas horizontales.

La actividad eléctrica cerebral resulta de la descarga de los componentes neuronales citados. A diferencia de las motoneuronas espinales (que están limitadas por la naturaleza del músculo al que inervan, ver Capítulo 9), las células piramidales cerebrales pueden descargar a muy alta frecuencia (hasta unas 300 espigas/seg), debido a que tienen una fase breve de hiperpolarización tardía.

El hecho de que las neuronas piramidales presenten árboles dendríticos que se extienden a través de varias capas cerebrales dentro de la misma columna, hace improbable que la transmisión electrotónica de una señal originada en una espina dendrítica alejada llegue a afectar la actividad del cono axonal. Es la presencia, en las dendritas, de canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje-dependientes (zonas "booster" o reforzadoras) lo que asegura la transmisión de dichas señales al cono axonal. Hemos tratado en el Capítulo 3 otras consecuencias de la presencia de canales iónicos dependientes de voltaje en las dendritas.

Debe señalarse, como característica organizativa de la corteza cerebral, la existencia de una concentración relativamente mayor de sinapsis inhibitorias (prove-

nientes de interneuronas horizontales) en las dendritas proximales al cuerpo neuronal. Esta particularidad anatómica es la causa de control predominantemente inhibitorio de las células piramidales (ya que la hiperpolarización local impide la libre transmisión electro tónica hacia el cuerpo neuronal).

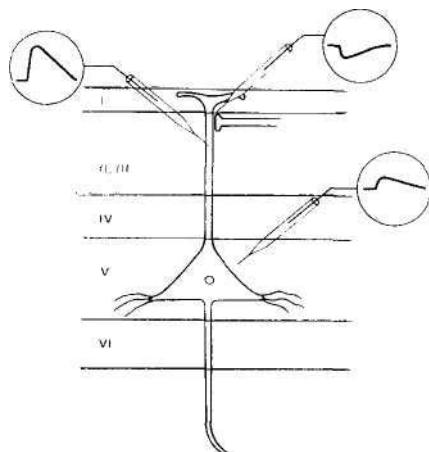
Si se introduce un electrodo en una neurona piramidal, sea en la porción dendrítica o en el cuerpo neuronal, se registrará la misma actividad (despolarizante si recibe un PEPS, hiperpolarizante si recibe un PIPS). Un electrodo extracelular, en cambio, registrará diferentes aspectos de la actividad neuronal, según esté en la proximidad o no del sitio de origen de la señal dendrítica. Este fenómeno se esquematiza en la Fig. 15.2.

Cuando la sinapsis es excitatoria, se detecta:

- En la cercanía de la dendrita de origen de la señal, el electrodo extracelular registrará una señal electronegativa, porque la corriente fluye hacia el interior celular y se aleja del electrodo.
- En la cercanía del cuerpo celular, el electrodo extracelular registrará una señal electropositiva, porque la corriente sale de la neurona y fluye hacia la dendrita de origen a través del líquido extracelular.

En el caso en que las señales dendríticas correspondan a una sinapsis inhibitoria, el resultado registrado por el electrodo extracelular será exactamente el opuesto.

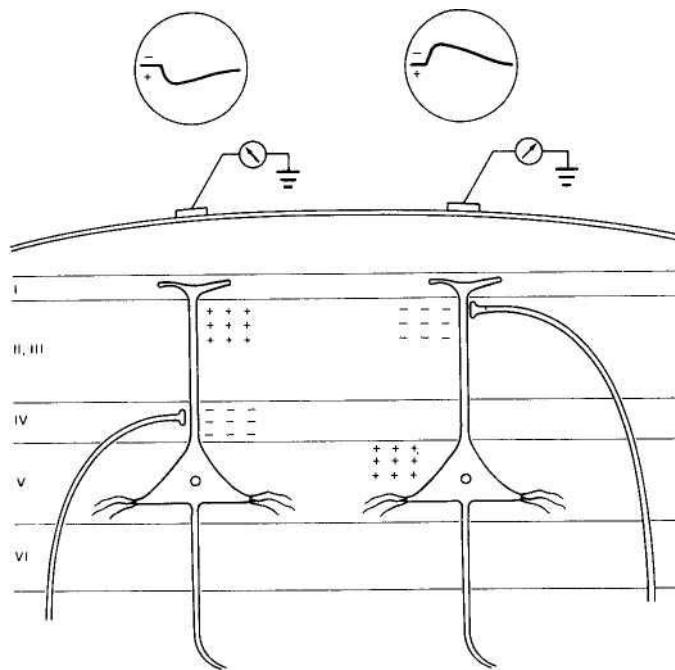
Debido a la baja resistencia del líquido extracelular, la magnitud de los potenciales extracelulares registrados es del orden de microvoltios, o sea una milésima parte de los intracelulares (milivoltios). Sería entonces prácticamente imposible registrar la actividad eléctrica de unas pocas neuronas corticales con electrodos



**Figura 15.2** Los dos electrodos de la derecha registran los potenciales extracelulares en: (a) el sitio de origen (electrodo superior): señal negativa; (b) en la cercanía del cuerpo celular: señal positiva. A la izquierda, el registro intracelular.

extracelulares. Afortunadamente, se activan simultáneamente miles de neuronas corticales, lo que produce un potencial extracelular de magnitud pasible de registro.

Los potenciales extracelulares positivos son, por convención, registrados como una inflexión hacia abajo, mientras que los negativos lo son como deflexión hacia arriba. Por lo tanto, el registro desde la superficie del encéfalo de una señal excitatoria que proviene de conexiones intracorticales (que hacen sinapsis en las capas I y II) produce una deflexión hacia arriba (la corriente se aleja del electrodo), mientras que una señal excitatoria que llega a la capa IV (proyección talámica) produce una deflexión hacia abajo (la corriente se acerca al electrodo de registro). Cuando las sinapsis son de tipo inhibitorio se observa lo opuesto (Fig. 15.3).



**Figura 15.3** Registro en la calota craneana de un estimulación que llega del tálamo (capa IV) (a la izquierda), o desde otras zonas cerebrales (capas superficiales) (a la derecha).

## 15.2 ELECTROENCEFALOGRAMA Y POTENCIALES EVOCADOS

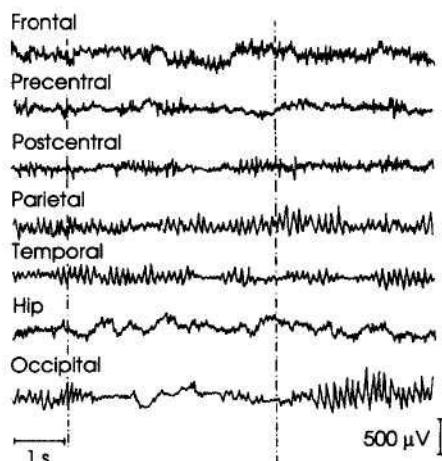
Se denomina electroencefalograma, EEG, al registro de la actividad eléctrica cerebral desde la superficie craneana. Cuando el registro se realiza sobre la corteza cerebral expuesta a través de una craniotomía, se le llama electrocorticograma. Las ondas registradas varían en su frecuencia entre 1 y 50 Hz, siendo su amplitud 20 - 100 microvoltios. Según la frecuencia se identifican los siguientes ritmos básicos:

- *Alfa*, de 8-15 Hz (ojos cerrados, mente "en blanco").
- *Beta*, de 15-30 Hz (intensa actividad mental; origen en la corteza frontal).
- *Delta*, de 0.5-4 Hz (sueño profundo).
- *Theta*, de 4-7 Hz (sueño).

El EEG es el resultado de la actividad neuronal en la zona ubicada en la inmediata proximidad del electrodo explorador. En general, el EEG no representa la actividad de los axones de las células piramidales, sino que es un registro de los potenciales de acción dendríticos. Debido a que las células piramidales tienen una orientación dendrítica perpendicular a la corteza, es la actividad dendrítica la generalmente detectada.

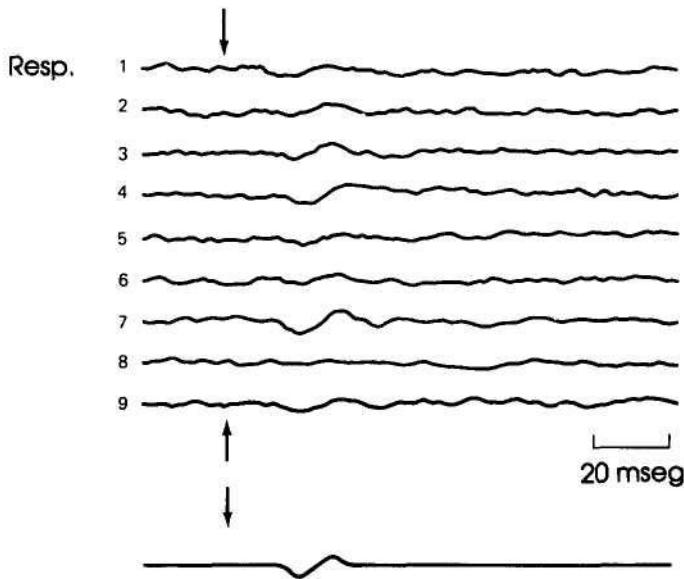
La distribución topográfica menos ordenada de las interneuronas estrelladas hace que su actividad influya poco en el EEG. En el caso de las células gliales (10-50 veces más numerosas que las neuronas en la corteza cerebral), si bien son despolarizadas por efecto del incremento de  $K^+$  extracelular durante la actividad neuronal, tal actividad no es registrada en el EEG debido a la distribución geométrica de las células gliales en todos los planos del espacio.

Tanto el electrocorticograma (Fig. 15.4) como el EEG (resultado del registro de la actividad cortical desde distintos puntos de la superficie craneana) son de suma trascendencia en el diagnóstico neurológico y psiquiátrico, y en el estudio de procesos fisiológicos como el sueño. Más recientemente, la asociación de técnicas de computación al análisis de las ondas del EEG ("EEG computarizado") ha permitido un estudio en detalle de la progresión de la excitación cerebral y de sus alteraciones.



**Figura 15.4** Electrocorticograma en un paciente en reposo y despierto. El ritmo básico  $\alpha$  predomina en la corteza occipital y temporal (salvo la circunvolución postrolándica) y el  $\beta$  predomina en las regiones frontal y prerrolándica (giro precentral). En la región occipital el ritmo  $\alpha$  desaparece al abrir los ojos (líneas verticales). Hip: hipocampo. (Modificado de Penfield y Jasper, 1954).

Otro método de utilidad diagnóstica en Neurología es el constituido por los potenciales evocados. Consiste en un procedimiento computacional de análisis de la actividad eléctrica detectada sobre la zona sensorial de la corteza cerebral ante la estimulación del campo periférico respectivo. Un electrodo sobre la superficie craneana en la proximidad de la corteza somatosensorial primaria (S-I) detectará una deflexión negativa ante la estimulación periférica (que llega a la capa IV), seguida de otra positiva, resultado del procesado intracolumnar (Fig. 15.5). El tiempo de latencia entre el estímulo y la respuesta se alarga en las enfermedades desmielinizantes.



**Figura 15.5** Potenciales evocados sobre SI (circunvolución postrolándica o giro postcentral) tras estimular mecanorreceptores cutáneos. Abajo, promediado de las respuestas obtenidas en los registros EEG. (Modificado de Kandel y Schwartz, 1985).

Los cuadros disrítmicos cerebrales (síndrome epiléptico) se encuentran entre las afecciones neurológicas más comunes. Afectan al 1% de la población general. Puede, en aproximadamente el 50 % de los casos, reconocerse un origen identificable (traumático, anóxico, tumoral, infeccioso, metabólico), mientras que en el resto la causa es desconocida (idiopática). Los síndromes epilépticos se clasifican en:

- Epilepsia parcial* (o focal) (ej. motora o Jacksoniana; psicomotora).
- Epilepsia generalizada*, que comprende el "grand-mal" (pérdida de conciencia con convulsiones tónico-clónicas generalizadas) y el "petit-mal" (en el que la pérdida de conciencia es sólo transitoria).

En el caso de las epilepsias focales, el registro EEG es patológico sólo en la proximidad de la zona afectada, mientras que durante un ictus (ataque) epiléptico

generalizado, todo el SNC descarga sincrónicamente. Se supone que la alteración primaria se ubica en el control de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje-dependientes en las neuronas piramidales, así como en una función supranormal tanto de sinapsis excitatorias (glutamérgicas) como inhibitorias (gabaérgicas). Recientemente, se ha implicado al receptor NMDA del glutamato (ver Capítulo 3) en el desencadenamiento de la actividad disritmica neuronal.

### 15.3 FISIOLOGÍA DEL SUEÑO

No cabe duda de que el entendimiento del proceso del sueño ha sido central para el desarrollo del concepto humano sobre mente y conciencia. Es posible identificar dos corrientes principales de pensamiento en relación con el sueño:

- a) Se trata de un proceso en el que la actividad cerebral es mínima ("hermano de la muerte", lo llamaba Hesíodo en el siglo IV AC).
- b) La actividad cerebral se mantiene durante el sueño, realizándose un procesado de la actividad de la vigilia.

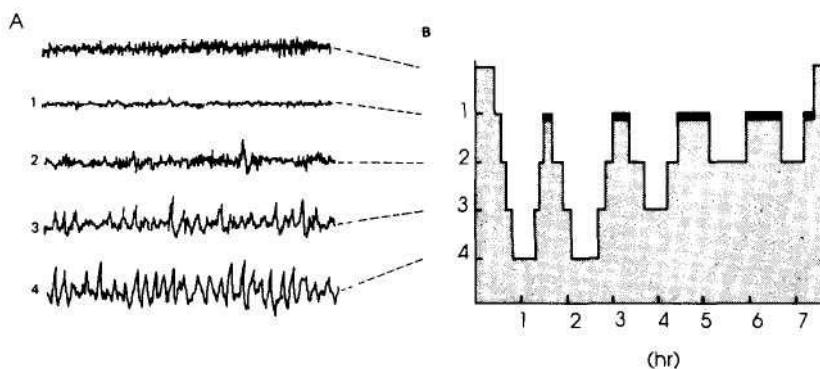
Esta segunda idea alcanza su expresión máxima en Sigmund Freud, a fines del siglo XIX, quien en su libro *La interpretación de los sueños* planteó la utilidad de éstos para explorar la actividad mental.

El sueño es un proceso rítmico y activo; como prueba de dicha actividad puede decirse que durante el sueño REM el consumo de  $\text{O}_2$  cerebral supera al de la actividad diurna normal. El sueño presenta, como una gran variedad de fenómenos fisiológicos, un ritmo de 24 horas, que analizamos en el Capítulo 14. Un oscilador primario está ubicado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo.

El registro del EEG y de la actividad de la musculatura ocular durante el sueño ha permitido el estudio de la "arquitectura básica" de este proceso neural. A este registro, completado recientemente con el agregado del video, se le llama *polisomnografía*. En los registros polisomnográficos se distinguen cinco estadios del sueño en función del tipo de actividad cerebral que presenta el EEG.

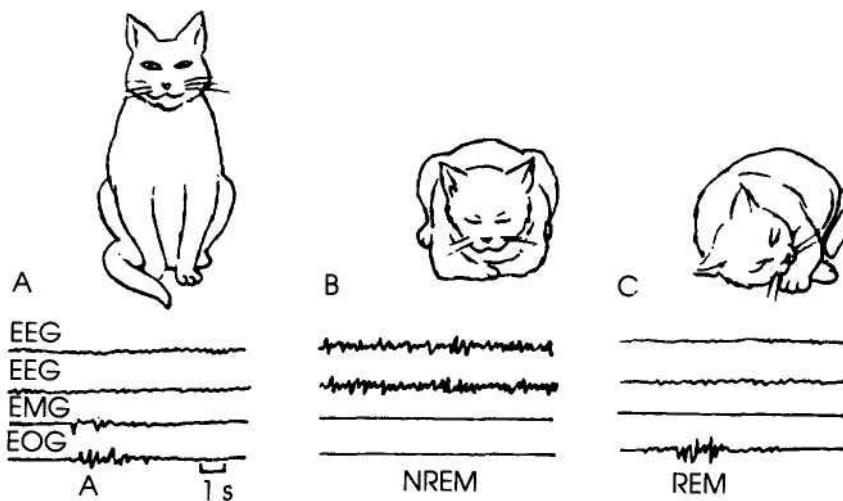
Los estadios 1 al 4 corresponden al progresivo retardo de las ondas cerebrales, desde el ritmo alfa al ritmo delta (Fig. 15.6). Un quinto estadio, llamado "sueño paradojal" o "sueño REM" ("rapid eye movements", movimientos oculares rápidos), corresponde a un EEG desincronizado, semejante al de la vigilia.

El sueño REM se acompaña de pérdida profunda del tono muscular (con excepción de los músculos oculares y del oído medio), movimientos oculares sincrónicos con las espigas ponto-genículo-occipitales detectadas en el EEG, y signos vegetativos como aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca o tendencia a la poiquilotermia (Fig. 15.7). Los mecanismos de retroalimentación cardiocirculatoria y respiratoria bulbares dejan transitoriamente de funcionar, y lo mismo lo hacen funciones regulatorias hipotalámicas como el control de la temperatura.



**Figura 15.6** Arquitectura normal de sueño. A la izquierda, EEG en que se muestra el ritmo alfa (ojos cerrados, mente "en blanco" (A), y los distintos estados del sueño (1 al 4). El sueño del estadio 1 se distingue del REM sólo por los movimientos oculares (ver texto).

El registro polisomnográfico normal en el hombre indica un progresivo retardo de las ondas cerebrales (estadios 1 al 4), con el inicio del sueño, alcanzándose el "sueño delta" en unos 30-45 min. Se produce a continuación una progresiva aceleración del ritmo EEG, pasándose del estadio 4 al 1 en unos 30-45 min. Abruptamente se presenta un estadio de sueño REM, que dura unos 10-15 min, para posteriormente iniciarse un nuevo ciclo de retardo y subsiguiente aceleración de las ondas cerebrales, el que culmina en un nuevo REM (Fig. 15.6).



**Figura 15.7** Estados del sueño en el gato. EOG: electrooculograma; EMG: electromiograma. Nótese que el REM se parece al estado despierto, diferenciándose sólo por la intensa hipotonía y a la presencia de movimientos oculares.

Se producen entre 4 y 7 períodos de sueño REM por noche, pero sólo se detecta ritmo delta (estadios 3 y 4) durante el primer tercio de la noche. Los períodos inter-REM presentan ritmos EEG de frecuencia cada vez mayor a medida que se avanza en la noche, no pasando del estadio 2 ó 3 en las horas finales del sueño. Como promedio, los registros polisomnográficos normales comprenden el 25% de sueño REM y el 75% de sueño no REM (50% en estadios 1 y 2, y 25% en estadios 3 y 4). Por registros de video se detecta un cambio postural de importancia cada 20 min, aproximadamente.

En el hombre, el máximo umbral para el despertar se ubica en el estadio 4, mientras que el mínimo corresponde al sueño REM. Como promedio, el 75% de los individuos normales despertados durante el REM dicen estar soñando. Este porcentaje es mucho mayor que los registrados en estadios no-REM. Como el tiempo pasado en sueño REM tiende a ser proporcionalmente mayor a medida que avanza la noche, se cree que esto condiciona la tendencia a despertar hacia el final del período de sueño.

Es de destacar que el sueño de tipo delta de los estadios 3 y 4 difiere del sueño REM en una serie de aspectos adicionales. Así, el sueño de ondas lentas depende del período de vigilia previa, siendo prevalente cuando el individuo ha dormido poco las noches anteriores. Este vínculo no existe para el sueño REM. En su relación con las drogas hipnóticas, también difieren ambos tipos de sueño: el alcohol y los barbitúricos disminuyen el sueño REM, mientras que las benzodiazepinas no lo afectan.

¿Cuál es el significado fisiológico del sueño REM? Esta pregunta ha sido y es objeto de intensa especulación. El EEG fetal revela que el 80% de las ondas detectadas corresponde a sueño de tipo REM; esta relación disminuye al 60% en recién nacidos prematuros y al 50% en recién nacidos a término. Se ha postulado que el sueño REM constituye una "práctica" de conductas motoras codificadas genéticamente, sin que se produzca movimiento alguno (por la intensa depresión central de las motoneuronas, con excepción de las correspondientes a los músculos oculares y del oído medio). La razón de la desconexión de los sistemas de retroalimentación neurovegetativa durante el REM es desconocida.

La destrucción del locus coeruleus en gatos, sitio de origen de una de las vías descendentes mesencefálicas que controlan la función motora (Capítulos 8-10) elimina la inhibición del tono muscular durante el REM. En estos animales aparecen conductas motoras estereotipadas complejas, observación que avala la hipótesis antedicha.

El sueño REM alcanza la proporción de los adultos (un 25%) hacia el tercer año de vida, y sólo en los gerentes disminuye. En cambio, el sueño de ondas lentas disminuye con la edad hasta casi desaparecer en el anciano. Como resultado se observa una progresiva disminución de la necesidad de sueño con la edad.

En los experimentos sobre sueño normal en adultos, se ha observado que los voluntarios despertados durante el REM presentan sueños más vividos, con alto contenido visual y psicológico que los despertados durante el sueño no-REM. En el sueño no-REM predominan las pesadillas imprecisas de tipo "caídas al vacío" u opresión precordial.

Sólo el 20% de los sueños tiene contenidos placenteros y un porcentaje mínimo (1%) es de tipo sexual. Sin embargo, la erección se presenta con mucho mayor frecuencia, independientemente del contenido erótico de los sueños. Es por ello por lo que se utiliza como prueba para discriminar entre impotencias masculinas de tipo orgánico o psicológico.

La privación crónica del sueño REM es seguida por un período de rebote en el que éste alcanza valores por arriba de su incidencia normal del 25% del total del sueño. Se piensa que el sueño, REM y no-REM, es imprescindible para "borrar" errores informacionales, reforzar memorias importantes del período de vigilia, y sobre todo, olvidar lo menos trascendente.

Se ha especulado durante mucho tiempo con la hipótesis de que el sueño es el resultado de la acumulación durante la vigilia de un mediador químico hasta cierto nivel crítico de concentración. A partir de estudios bioquímicos cerebrales en animales privados de sueño se han aislado diversos compuestos, los que inyectados a animales de experimentación durante la vigilia inducen sueño. Los más importantes son un neuropéptido (DSIP: "delta sleep-inducing peptide", péptido inductor de sueño delta), la prostaglandina D2 y un péptido-glicano de 1.000 Da que contiene muramilo. Existe una correlación positiva entre sueño y función inmune y se ha observado que por lo menos una de las señales humorales participantes en la reacción inmune, la interleuquina-1, es inductora de sueño.

La hipótesis neuronal del sueño sostiene que existen áreas cerebrales que codifican el programa de esta función cerebral. Los trabajos clásicos de Magoun y Moruzzi condujeron a la identificación de núcleos de la sustancia reticular mesencefálica participantes en la inducción del sueño y del despertar. Por ligaduras parciales de vasos del tronco encefálico en el gato, y la subsecuente perfusión cerebral con anestésicos, se observó que la anestesia de la zona rostral mesencefálica induce sueño, mientras que la anestesia de la zona caudal induce, si el animal está previamente dormido, el despertar. Es decir, existe en las porciones más caudales de la sustancia reticular mesencefálica un *centro inductor del sueño*.

Estudios realizados mediante lesiones estereotáxicas de dichos núcleos revelaron que zonas de la sustancia reticular bulbar próximas a la línea media (los núcleos serotoninérgicos del rafe) producen, al ser destruidas, insomnio prolongado. Asimismo, la activación del núcleo del tracto solitario (que recibe aferencias viscerales generales del VII, IX y X par; Capítulo 12) produce sueño. Otras áreas cuya estimulación produce alteraciones del sueño son el área preóptica hipotalámica y el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, del que ya hemos hablado.

## 15.4 COMA CEREBRAL

El sueño se diferencia del estado de coma porque en éste existe una *disminución* del consumo de O<sub>2</sub> cerebral, mientras que en el sueño no la hay. Por el contrario, durante ciertos estadios del sueño, como el REM, el consumo cerebral global es aún mayor que en la vigilia.

En un 70% de los casos puede reconocerse un origen metabólico del coma (p. ej., coma diabético, coma hepático). El 30% restante es de origen cerebral (vascular, traumático, tumoral) y, por la ubicación de la lesión en relación con la tienda del cerebelo, se clasifican en *supratentoriales* o *infratentoriales*. Los comas infratentoriales son de peor pronóstico porque comprometen regiones, como el bulbo, de trascendencia en el control cardiorrespiratorio.

En pacientes que sobreviven por un tiempo en estado de coma debido a causa infratentorial puede observarse el llamado "coma alfa". En este tipo de coma no hay EEG de sueño debido a la destrucción de los núcleos del rafe y del tracto solitario, que como hemos visto, son las principales áreas cerebrales inductoras de sueño.

## 15.5 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Hacer un esquema celular del neocórtex, mencionando dos tipos celulares principales y dos subtipos de interneuronas, Definan los neurotransmisores involucrados en cada caso.
- Nombrar una diferencia y una semejanza en la descarga eléctrica de neuronas piramidales cerebrales y motoneuronas espinales.
- Nombrar dos tipos de canales controlados por neurotransmisor y dos tipos de canales voltaje-dependientes en las dendritas de las neuronas piramidales corticales.
- Ubicar estos canales en un esquema de neurona piramidal, y en relación con las sinapsis inhibitorias y excitatorias que recibe esta neurona.
- Atribuir la actividad eléctrica celular a dos poblaciones celulares corticales y señalar cuál influye más en el EEG.
- Representar en el gráfico de una neurona piramidal de la capa V y que recibe una sinapsis excitatoria de otra región de la corteza cerebral: a) los cambios en el potencial intracelular; b) los cambios registrados con un electrodo extracelular ubicado en la capa II; c) los cambios registrados con un electrodo extracelular ubicado en la capa V. Indicar los valores de potencial registrados en los tres casos.
- Representar el registro EEG detectado por: a) activación de la entrada tálámica; b) inhibición de ésta; c) inhibición de la entrada córtico-cortical; d) inhibición de ésta.
- Enumerar cuatro ritmos básicos del EEG, su frecuencia característica y una situación fisiológica en que se lo detecta.
- Identificar el sitio de origen neuronal de las ondas del EEG.
- Hacer un esquema de un potencial evocado sobre S1, producido por la estimulación de mecanorreceptores periféricos. Señalar el significado de la latencia y de las deflexiones principales.

- Identificar dos tipos de síndromes epilépticos y un mecanismo fisiopatológico probable para ellos.
- Nombrar tres propiedades del sueño.
- En un esquema, representar la arquitectura normal del sueño de un adulto. Representar en un gráfico: a) estadios del sueño; b) registro EEG en cada estadio; c) presencia de movimientos oculares; d) electromiograma de los músculos del cuello; e) temperatura corporal; f) cambios posturales; g) umbral para el despertar; h) tipo de actividad onírica.
- Agregar al esquema anterior los cambios observables por: a) vigilia prolongada; b) intoxicación alcohólica; c) barbitúricos; d) benzodiazepinas.
- Representar en un gráfico, en función de la edad, los cambios en sueño REM y delta. Enunciar una teoría con respecto al sueño REM.
- Identificar los cambios en el sueño después de: a) anestesia de la porción caudal de la formación reticular; b) anestesia de la porción rostral de la formación reticular. Nombrar un sistema neuronal vinculado con cada uno de estos cambios.
- Nombrar dos diferencias entre sueño y coma, y una diferencia entre coma infra- y supratentorial.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Gillin, J.C.; Borbély, A.A. Sleep: a neurobiological window on affective disorders. *Trenas in Neurosciences*. 1985, 8: 537.
- Gloor, P.; Fariello, R.G. (1988) Generalized epilepsy" some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trenas in Neurosciences*. 1988, 11: 63.
- Roland, P.R. Changes in brain blood flow and oxidative metabolism during mental activity. *News in Physiological Sciences*. 1987, 2: 120.



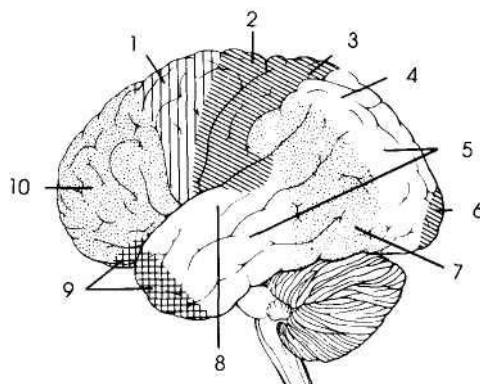
---

## *Funciones cognitivas*

### **16.1 ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LA CORTEZA CEREBRAL**

La localización anatómica de funciones cerebrales ha sido un objetivo definido del estudio del SNC desde mucho tiempo atrás. Si bien por sus excesos la frenología del siglo XIX (que pretendía con poco fundamento científico ubicar funciones cognitivas en áreas cerebrales) fue descalificada, la idea de que regiones particulares de la corteza cerebral tienen que ver con funciones cognitivas determinadas ha persistido en las neurociencias actuales.

A finales del siglo pasado, las observaciones de Broca y Wernicke sobre pacientes con alteraciones del lenguaje y lesiones de áreas específicas del hemisferio izquierdo, así como los resultados motores de la estimulación eléctrica de la corteza cerebral motora y premotora obtenidos por primera vez por Fritsch y Hitzig, pueden considerarse como los primeros elementos objetivos de localización cerebral. Más recientemente, la introducción de técnicas como la tomografía de emisión de positrones (PET) (ver Capítulo 10) ha permitido examinar el metabolismo de áreas cerebrales durante distintos estados de actividad cerebral, y estudiar la dinámica de diversos sistemas de neurotransmisores en relación con funciones cognitivas mediante la marcación de sitios receptores específicos en dichas estructuras.



**Figura 16.1** Regiones corticales. (1) corteza premotora; (2) corteza motora primaria; (3) SI; (4) corteza parietal posterior; (5) corteza visual secundaria o de alto orden; (6) corteza visual primaria; (7) corteza de asociación parieto-támporo-occipital; (8) corteza auditiva secundaria o de alto orden; (9) corteza de asociación prefrontal.

Por diversas metodologías es posible distinguir cinco tipos funcionales de corteza cerebral, observándose en todos ellos la estructura columnar mencionada en capítulos anteriores (Fig. 16.1):

- 1) *Corteza sensorial primaria.*
- 2) *Corteza sensorial de alto orden (o corteza sensorial secundaria).*
- 3) *Corteza de asociación.*
- 4) *Corteza motora de alto orden (o corteza motora secundaria).*
- 5) *Corteza motora primaria.*

En general, una función cognitiva que implique respuesta motora ante un estímulo sensorial sigue el siguiente trayecto secuencial de activación, verificada mediante el uso del PET:

$$1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 5$$

En la Tabla 16.1 se resumen los tipos funcionales de corteza cerebral de mayor importancia fisiológica. La información de esta Tabla ha sido obtenida mediante la correlación de lesiones cerebrales con las secuelas neurológicas correspondientes, o por experimentos de estimulación durante cirugía a cielo abierto o estereotáctica del SNC. El PET ha sido también utilizado con este objetivo.

Hemos mencionado a lo largo de este *Manual de Neuro Fisiología* los procesos que tienen lugar en las distintas cortezas primarias y secundarias motoras o sensoriales. El nuevo elemento cortical que aquí incorporamos es el de la *corteza de asociación*. Es en esta parte de la corteza cerebral donde tienen lugar los procesos cognitivos y motivaciones más complejos, y por ende, menos entendidos.

**TABLA 16.1 Clasificación funcional de la corteza cerebral.**

| <b>Designación funcional</b>                              | <b>Lóbulo</b>                 | <b>Localización en el lóbulo</b>                           | <b>Área de Brodmann</b>  |
|---|-------------------------------|--|--------------------------|
| <b>sensorial 1º</b>                                       |                               |  |                          |
| somática  | parietal                      | giro postcentral   | 1,2,3                    |
| visual  | occipital                     | cisura calcarina   | 17                       |
| auditiva  | temporal                      | giro de Heschl   | 41,42                    |
| <b>sensorial 2º</b>                                       |                               |  |                          |
| somática  | parietal                      | cisura silviana  | 2                        |
| visual 2  | occipital                     | giro occipital   | 18                       |
| visual 3, 3º ,4 ,5  | occipital, temporal           | giro occipital y surco temporal                            | 18 y rostral a 18        |
| visual infero-temporal                                    | temporal                      | corteza temporal anteroinferior                            | 21,20                    |
| parietal posterior (visual, somática)                     | parietal                      | giro temporal superior                                     | 5: somática<br>7: visual |
| auditiva 2  | temporal                      | giro temporal superior                                     | 22                       |
| <b>asociación</b>   |                               |  |                          |
| parieto-temporo-occipital (lenguaje; polimodal sensorial) | parietal, temporal, occipital | área de unión entre los 3 lóbulos                          | 39,40,19, 21, 22, 37     |
| frontal (cognición, planeamiento motor)                   | frontal                       | parte rostral de superf. dorsolateral                      | rostral a área 6         |
| límbica (emoción, memorial)                               | temporal, parietal, frontal   | circunv. de Broca<br>hipocampo, lób. temp. y orbitofrontal | 23,24,<br>38,28,<br>11   |
| <b>motora 2º</b>  |                               |  |                          |
| premotora y área motora suplem.                           | frontal                       | rostral al giro postcentral                                | 6                        |
| <b>motora 1º</b>  |                               |  |                          |
| motora  | frontal                       | circunvolución de Rolando                                  | 4                        |

Se distinguen tres tipos de cortezas de asociación, definidas anatómica y funcionalmente:

- a) *Corteza de asociación parieto-támporo-occipital.*
- b) *Corteza de asociación frontal.*
- c) *Corteza de asociación límbica.*

En general, puede decirse que:

- a) La *corteza de asociación parieto-támporo-occipital* participa en el *lenguaje* y en el procesado de la *información sensorial polimodal*.
- b) La *corteza de asociación frontal* está involucrada en la conducta *cognitiva y planificación motora*.
- c) La *corteza de asociación límbica* participa en la *función motivacional o afectiva* (porción orbitofrontal) y *fijación de la memoria* (porción temporal).

## 16.2 ASIMETRÍA Y DOMINANCIA CEREBRAL

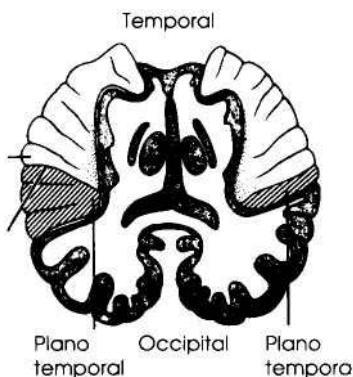
En el hombre existe *asimetría funcional* y *anatómica* entre ambos hemisferios. Tomemos como ejemplo de dicha asimetría funcional la amnesia producida por lesiones cerebrales localizadas en uno o ambos hemisferios cerebrales.

La remoción bilateral de la porción temporal de la corteza de asociación límbica produce, por mecanismos que veremos más adelante en este capítulo, amnesia declarativa. La remoción unilateral de la misma porción de la corteza en el hemisferio dominante causa la imposibilidad de recordar nombres; en el hemisferio opuesto, produce la imposibilidad de recordar melodías. Esta conducta diferencial de las lesiones unilaterales de la porción temporal de la corteza de asociación límbica se debe a que interfieren en el hemisferio dominante con el procesamiento del material verbal, y en el hemisferio no dominante con el procesamiento del material sensorial.

Otro ejemplo lo constituyen las lesiones de la corteza de asociación parieto-támporo-occipital. Cuando esta lesión es bilateral se produce déficit en diversas pruebas de aprendizaje que consideran la imagen corporal. La lesión unilateral en el hemisferio dominante conduce a las afasias (ver más adelante). La misma lesión unilateral en el hemisferio no dominante produce defectos en la apreciación sensorial de ciertos aspectos espaciales.

Desde el punto de vista anatómico, la asimetría cerebral se revela macroscópicamente a nivel del llamado *plano temporal* (Fig. 16.2). El plano temporal es, en un 65% de la población, mayor a la izquierda, en un 20% de la población, mayor a la derecha, y en un 15% no presenta diferencias entre hemisferios. Por tomografía computada puede verificarse esta asimetría anatómica ya en la vida fetal.

Debido a los trastornos del lenguaje que se producen cuando se lesionan las áreas de asociación parieto-támporo-occipital o frontal en el hemisferio dominan-



**Figura 16.2** Asimetría anatómica cerebral revelada por un corte a nivel del plano temporal.

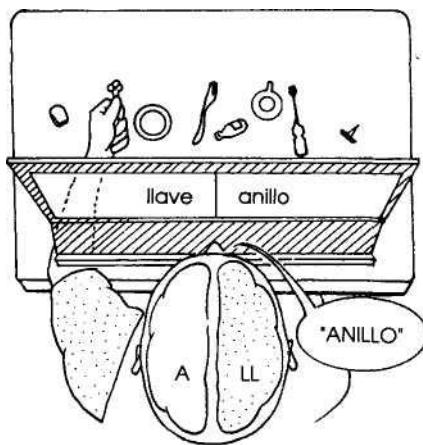
te, es fundamental para el neurocirujano identificar dicha dominancia. Para ello se introdujo la *prueba del amital sódico*, barbitúrico anestésico de acción ultrarrápida que se inyecta en la carótida mientras el paciente realiza una operación verbal (p. ej., contar en voz alta). La distribución inicial casi exclusiva de la droga en el hemisferio del lado inyectado conduce a la inmediata interrupción del habla, en caso de que se trate del hemisferio dominante. La correlación de la prueba del amital sódico con la habilidad manual del paciente arroja los resultados del cuadro siguiente:

|                       | % de dominancia cerebral |         |            |
|-----------------------|--------------------------|---------|------------|
|                       | izquierda                | derecha | indistinta |
| diestro               | 95                       | 5       | 0          |
| zurdo,<br>ambidiestro | 70                       | 15      | 15         |

Más recientemente, se ha reemplazado el método cruento del amital sódico intracarotídeo por la *taquistoscopia*. En este procedimiento se emplea la proyección, en la porción monocular de uno u otro hemicampo visual, de figuras o textos, y ha permitido reconocer la capacidad relativa de procesado verbal o no verbal de los hemisferios (Fig. 16.3).

La evidencia más notable sobre la asimetría funcional cerebral ha sido obtenida en enfermos que, por epilepsias incontrolables terapéuticamente, fueron sometidos a secciones completas del cuerpo calloso, a través del cual cursan proyecciones interhemisféricas. El objetivo de esta operación es evitar la propagación de la crisis epiléptica al hemisferio opuesto y por lo tanto las convulsiones generalizadas con pérdida de la conciencia ("grand mal").

Los pacientes con sección del cuerpo calloso no presentan alteraciones aparentes en el procesado cognitivo. Sin embargo, se revelan, por taquistoscopia, distin-



**Figura 16.3** Conducta de un paciente con sección del cuerpo calloso ("split brain") en la prueba de taquistoscopia. El paciente está sentado ante una pantalla opaca sobre la cual se proyectan objetos o palabras escritas. Los estímulos visuales se presentan fugazmente para evitar movimientos del ojo que cambien la dirección de la mirada. En el "test" se representa al paciente comunicando, a través de su hemisferio izquierdo, que ha leído la palabra ANILLO en el campo visual derecho. El paciente niega haber visto la palabra LLAVE en el campo visual izquierdo, y no puede nombrar ningún objeto colocado en su mano izquierda. Sin embargo, puede usar su mano izquierda para seleccionar el objeto correcto, aunque manifiesta no saber de qué objeto se trata (si se le pregunta qué objeto eligió, lo denomina p. ej., ANILLO). (Modificado de Sperry, 1968).

tas anomalías (Fig. 16.3). Por ejemplo, una llave proyectada en el hemicampo visual izquierdo, o sea registrada por el hemisferio derecho, no dominante, despierta en el enfermo la respuesta: "no vi nada". Por el contrario, la misma imagen proyectada en el hemicampo visual derecho, y así registrada por el hemisferio izquierdo, dominante, es reconocida y nombrada correctamente.

La dicotomía en la respuesta de enfermos con sección del cuerpo calloso se debe a que la información que llega a un hemisferio desde las hemirretinas temporal ipsilateral o nasal contralateral no pasa, como lo hace normalmente, al hemisferio opuesto debido a la interrupción de conexiones interhemisféricas. Es de destacar, que si, en lugar de nombrar el objeto proyectado sobre el hemicampo izquierdo (y que llega al hemisferio no dominante), se le pide al enfermo que reconozca bajo una tela al objeto proyectado por su forma, la tarea es realizada normalmente.

En conjunto, las observaciones acumuladas hasta el momento actual indican que, si bien el hemisferio no dominante es incapaz de hablar, sí puede percibir, reconocer, aprender y controlar movimientos en forma normal. El hemisferio no dominante supera al dominante en pruebas espacio-perceptivas, como la identificación de formas o de melodías. La memoria declarativa es una función característica del hemisferio dominante, mientras que la memoria reflexiva lo es del no-dominante.

No existe una explicación plausible sobre el origen de la lateralización cerebral. El fenómeno de lateralización anatómica y neuroquímica del SNC es general en vertebrados superiores y parece estar afectado durante el desarrollo intrauterino por la actividad gonadal fetal, en especial, por los niveles de testosterona.

### 16.3 BASES NEURALES DEL LENGUAJE

Son tres los aspectos comunes a todos los idiomas:

- a) *La forma*, o sistema de señales (diccionario; sintaxis).
- b) El *contenido*, o mensaje transmitido (semántica).
- c) El *uso*, o forma como el receptor responde al lenguaje en distintos contextos (comunicación).

*La forma*, que implica la maquinaria muscular para producir sonido y la representación neural del lenguaje gramatical, se altera en la disartria cerebelosa o en la afasia de Broca.

El *contenido*, que comprende procesos cognitivos (ideas, conceptos), se altera en la afasia de Wernicke o en enfermedades mentales como la esquizofrenia o la demencia senil.

El *uso*, que implica aspectos sociales (comunicativos) del lenguaje, se altera en las enfermedades emocionales o en la aprosodia.

Son cuatro los elementos comunes a todos los idiomas:

- a) Son *creativos*, es decir, no se aprenden sólo por memorización de frases, sino que éstas se combinan permanentemente para formar estructuras nuevas.
- b) Son *estructurados*: sólo excepcionalmente se habla agramaticalmente, es decir, sin dicha estructura (o gramática).
- c) Son *representacionales*, siendo su fin el transmitir representaciones o ideas.
- d) Son *interpersonales*, permitiendo la comunicación entre dos o más sistemas nerviosos.

Se denominan  *a la totalidad de sonidos disponibles para la comunicación oral. Estos fonemas son las unidades perceptuales que componen la secuencia de palabras. Los distintos idiomas hablados utilizan sólo una parte de la totalidad de fonemas, o sonidos, disponibles.*

En todos los lenguajes existe una gramática, siendo dos los niveles distinguibles de estructura gramatical:

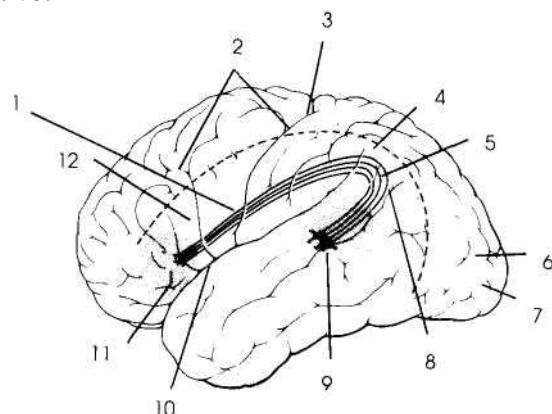
- a) Combinación de fonemas para formar sílabas y palabras.
- b) Combinación de palabras para formar frases y oraciones.

La similitud básica entre todos los idiomas hablados indica un origen común. Si bien se desconoce el momento exacto en que el lenguaje hizo su aparición, se piensa que la comunicación verbal data de unos 100.000 años. Podría haberse originado a partir de los gestos, o de una mutación de los músculos de la laringe que facilitara la vocalización. Es obvio el tremendo valor adaptativo y central en el desarrollo de la especie humana que esta presunta mutación ha tenido.

Existe una notable similitud temporal, para los distintos idiomas hoy hablados, en las fases de adquisición del lenguaje por el recién nacido. Esto ha llevado a postular la existencia de un programa genético del lenguaje, que el niño cotejaría con la experiencia. Por esta razón, un niño rara vez habla agramaticalmente, aunque nadie le haya enseñado gramática.

Ha existido, y existe, polémica sobre la naturaleza exclusivamente humana o no del lenguaje. Los primeros intentos realizados en la década del 30 para enseñar a hablar a primates cercanos al hombre, como el chimpancé, arrojaron resultados negativos. Treinta años más tarde se constató que, con excepción del hombre, los primates carecen de un aparato laringeo idóneo para producir fonemas.

A partir de esta verificación, nuevos intentos realizados en chimpancés mediante la utilización del idioma de signos para sordomudos, han indicado que es posible entrenarlos para que adquieran, a los 4 años de vida, un vocabulario de unas 160 palabras (un niño de esta edad utiliza 4.000). ¿En qué consiste el lenguaje del chimpancé? Maneja signos de atributos (azul, verde, p. ej.) y modificadores (más, menos), tiene una gramática elemental (sujeto, verbo, predicado), pero no hay evidencias de que pueda usar la sintaxis. Si bien el chimpancé tiene posibilidades cognitivas para establecer relaciones simples de causalidad, su lenguaje es rudimentario e imitativo.

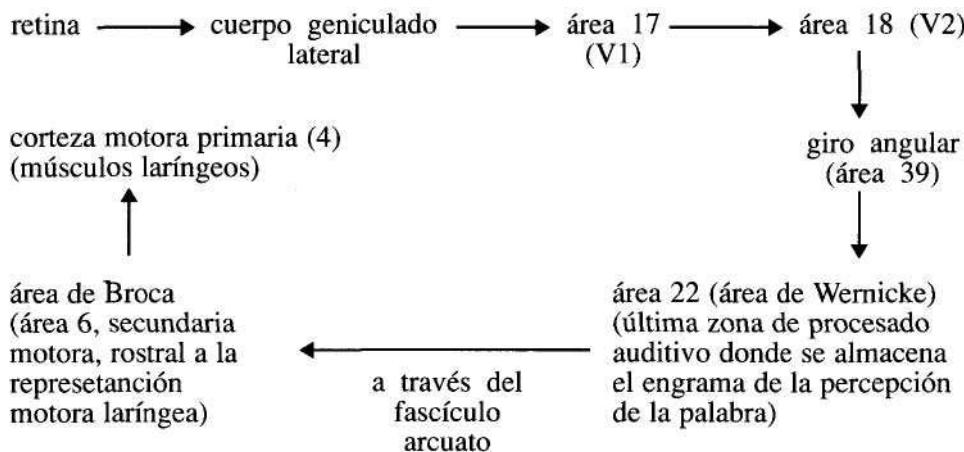


**Figura 16.4** Áreas primarias del lenguaje. El área de Broca (11) es la zona adyacente a la corteza motora que controla el movimiento de los músculos de la fonación y expresión facial (1). El área de Wernicke (9) es el área 22 o área del lenguaje presilviana; se halla en el lóbulo temporal posterior superior e incluye al centro de comprensión auditiva. Ambas áreas están unidas por el fascículo arcuado (5), (2): zona de borde; (3) cisura de Rolando; (4) circunvolución supramarginal; (6) área 18; (7) V1; (8) giro angular, área 39; (10) cisura de Silvio.

## **16.4 AFASIAS, AGNOSIAS Y APRAXIAS**

Las *afasias* son alteraciones del lenguaje resultantes de lesiones de áreas de asociación del hemisferio dominante, con frecuente compromiso de otras funciones cognitivas. Se observa algún tipo de afasia en el 40% de los accidentes vasculares cerebrales.

Las afasias se interpretan por un esquema simple, propuesto a fin del siglo pasado por Wernicke (Fig. 16.4). El modelo de Wernicke, avalado por estudios con el PET, describe la vía seguida para nombrar a un objeto presente en el campo visual. La secuencia de activaciones, todas ellas en el hemisferio dominante, es:



El modelo de Wernicke (Fig. 16.4) permite interpretar los siguientes tipos de afasias:

- a) *Afasia de Broca*, o *afasia motora*, en la que hay lesión del área del mismo nombre en el hemisferio dominante. Existe una comprensión normal del lenguaje escrito o hablado, pero se pierde el habla porque el programa motor gramatical no llega al área 4, en la porción correspondiente al control de los músculos laríngeos y respiratorios.
  - b) *Afasia de Wernicke* o *afasia sensorial*, por lesión del área de Wernicke en el hemisferio dominante. En estos enfermos la imagen visual o auditiva no puede procesarse perceptualmente, y por lo tanto no es entendida. Existe una verbalización fluente (el área de Broca está intacta), pero las frases carecen de sentido, produciéndose lo que se denomina "palabra hueca". A estos trastornos de la percepción que se acompañan con una función sensorial intacta se les denomina *agnosias*.

c) *Afasia de conducción*, debida a la lesión del fascículo arcuato. En estos enfermos están intactas las áreas de Broca y Wernicke. Por eso consiste en una mezcla de síntomas: como en la afasia de Wernicke, hay "palabra hueca", pero a diferencia de la afasia de Wernicke, la comprensión está conservada.

En general, estas formas puras de afasia son raras, presentándose una combinación de signos y síntomas. Cuando hay elementos de todos los tipos de afasia citados, se habla de afasia global. En algunos casos, la afasia es consecuencia de lesiones ubicadas fuera de los límites del circuito descrito (*afasia transcortical*).

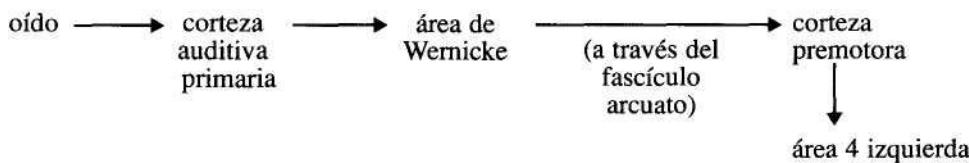
¿Qué ocurre cuando las lesiones descritas más arriba se dan en el hemisferio no dominante? El cuadro clínico que se observa, aún no debidamente sistematizado, se denomina *aprosodia*. Prosodia (o entonación) es el aspecto afectivo, no cognitivo, del lenguaje. La prosodia y los gestos emocionales utilizados en la comunicación verbal se originan en la organización neuronal de las áreas equivalentes al circuito de Wernicke (Fig. 16.4), pero en el *hemisferio no-dominante*. Existen así lesiones aprosódicas, semejantes a las lesiones afásicas, con las variantes analizadas. Se pueden identificar individuos con lesiones aprosódicas que remedian la afasia motora, es decir, incapaces de otorgar sentido emocional al lenguaje pero con la capacidad de reconocimiento de dicho "tinte" emocional, y otros sujetos que, como en la afasia de Wernicke, pueden expresar en ciertas condiciones las entonaciones emocionales del lenguaje pero en ningún caso son capaces de percibirlas.

El modelo de Wernicke para las afasias explica también los trastornos de la escritura (*dislexias* y *alexias*) y las *apraxias*. Se denominan *dislexias* a los trastornos congénitos de la lectura o escritura, mientras que se reserva el nombre de *alexias* (o *agrafias*) a las dislexias adquiridas. Las alexias o agrafias son pequeñas lesiones circunscriptas de la corteza de asociación parieto-támporo-occipital, que afectan a la lectura o a la escritura, respectivamente. Estas lesiones no interfieren con el lenguaje u otras funciones cognitivas. La lesión del giro angular (área 39), o del esplenio (porción del calloso que lleva las conexiones interhemisféricas visuales), producen alexia. La alexia es un caso particular de *agnosia*, es decir, un trastorno de la percepción acompañado de función sensorial intacta.

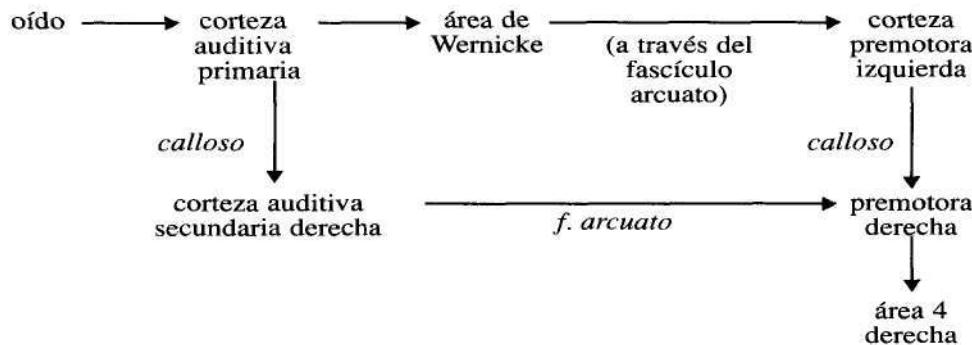
Las *dislexias* son alteraciones congénitas, observables más frecuentemente en niños zurdos. Existe un déficit para vincular símbolos con sonidos. Por esta razón se les debe enseñar a leer por palabras enteras, más que por sonidos fonéticos. Estos niños presentan frecuentemente lectura invertida, confundiendo la *p* con la *q*, o la *d* con la *b*. No se conocen las causas de la dislexia, aunque recientemente se han detectado alteraciones citoarquitectónicas en el SNC que indican una migración neuronal alterada en etapas tempranas del desarrollo cerebral. Se ha atribuido a la testosterona fetal un papel causal en estas alteraciones.

Las *apraxias* constituyen desórdenes en la ejecución de los movimientos aprendidos. No tienen déficit en el componente motor, sino en el componente cognitivo o ideomotor, de la función motriz. Por lo tanto, no hay deficiencia en la "performance" motora. La secuencia normal de activación (comprobada por PET) ante

la orden "levante la mano derecha" en un individuo con dominancia del hemisferio izquierdo es la siguiente:



La orden "levante la mano izquierda" utiliza la siguiente secuencia:



La consecuencia de la alteración de la corteza de asociación parieto-témpero-occipital participante en los procesos citados se denomina genéricamente *apraxia ideomotora*.

## 16.5 DETERMINANTES GENÉTICOS Y ADQUIRIDOS DE LA CONDUCTA HUMANA. 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. Los casos mejor conocidos corresponden a un programa de la Universidad de Minnesota, EE.UU., con gran número de gemelos en estudio permanente.

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 (p. ej., depresión). Asimismo, un gran repertorio de con-

ductas 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 más 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. Hemos mencionado ya que 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 alteración en su reactividad emocional en el resto de su vida.

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*

└ *condicionamiento clásico*

- *asociativo*

└ *condicionamiento operante*

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

El *condicionamiento clásico* implica la asociación de un estímulo, denominado "condicionado" con otro, "no condicionado". La particular relación entre aprendizaje y asociación fue ya evidente para Aristóteles, y Pavlov, a comienzos de este siglo, obtuvo aval experimental para esa idea.

En el conocido experimento del perro de Pavlov, animal portador de una fistula salival, se observa que la presencia de alimento produce invariablemente salivación. A esta respuesta, obligada y vegetativa, se la 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". La anticipación del momento en que probablemente aparecerá el predador fue esencial para la supervivencia de las especies en su há-

bitat. De aquí que esta forma de aprendizaje y memoria, el condicionamiento clásico, esté ampliamente difundida en el reino animal.

El *condicionamiento operante* implica la asociación de una conducta con un episodio ambiental reforzador de dicha conducta. Puede condicionarse a una rata a presionar una palanca en cierto momento, si se la premia con alimento administrado sólo en dicho momento. Este 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 dicho sector. Este es un ejemplo de *condicionamiento operante aversivo*. 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 sinóptica* de dichos circuitos.

La memoria carece de localización cerebral (no existe un "centro de la memoria"). Por el contrario, la memoria es el resultado del procesado en paralelo de la información. Hemos señalado en varios capítulos de este *Manual de Neuro Fisiología* que el cerebro está organizado para realizar simultáneamente (en paralelo) la computación de hechos particulares o dimensiones del mundo exterior e interior. 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, Capítulo 5), 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 (áreas 41 y 42) produce ruidos, es decir, sensaciones sensoriales elementales. Cuando lo que se estimula es la corteza auditiva secundaria, por ejemplo, el área 22 (área de Wernicke en el hemisferio dominante), se producen sensaciones complejas (melodías, palabras audibles, etc.).

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 individualizadas procesan aspectos específicos de un estímulo polisensorial.
- b) *Generalizada*, ya que se activan de forma simultánea numerosos sistemas en la representación interna del mundo 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 motivacional* (lóbico). En efecto, se recuerda aquello que ha tenido un cierto matiz emocional, consciente o inconsciente.

En general, se distinguen dos tipos de memoria:

- a) *Memoria declarativa.*
- b) *Memoria de procedimiento o 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 de procedimiento* 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.

¿Cómo se revelan estos tipos de memoria? Un test adecuado para analizar la *memoria de procedimiento o reflexiva* consiste en el adiestramiento para leer palabras invertidas (reflejadas en un espejo). Los individuos normales requieren como promedio dos sesiones para adquirir esta capacidad, que se mantiene por unos 30 días y luego se extingue. El enfermo comúnmente reconocido como amnésico (es decir, que sufre de amnesia declarativa) tiene una "performance" normal en la prueba de lectura invertida, aunque no recuerde siquiera que ha participado en sesiones previas de adiestramiento. Es decir, los mecanismos de las memorias de procedimiento y declarativa difieren entre sí y pueden afectarse independientemente. El condicionamiento clásico es la base de la memoria reflexiva o de procedimiento.

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 mamílares hipotalámicos, núcleo mediodorsal del tálamo*).

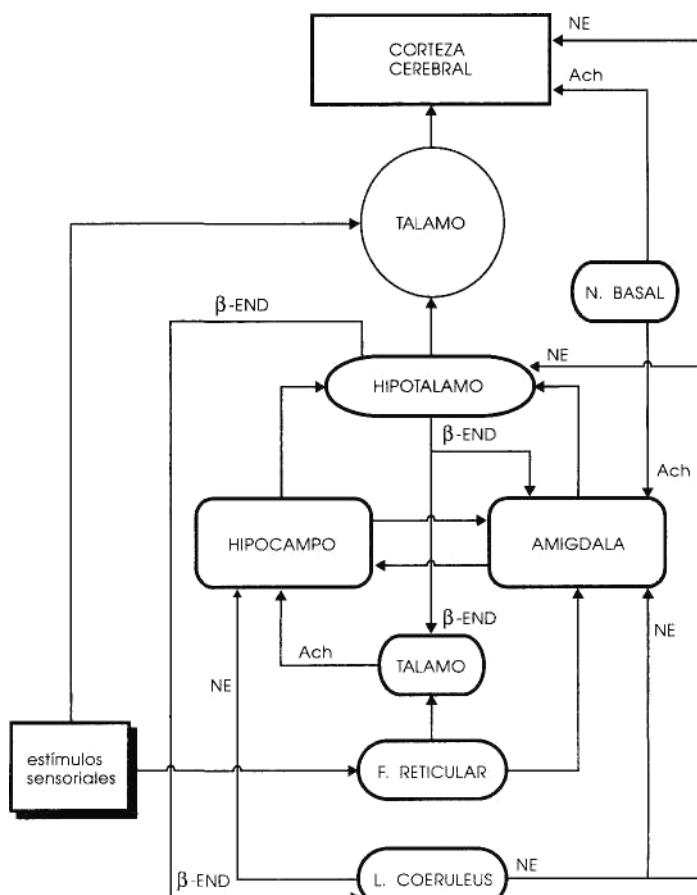
En estos pacientes con amnesia declarativa el resto de las funciones cognitivas es normal.

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 mi-

ñutos 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 fijado con cierto contenido emocional). En la Fig. 16.5 se resumen las conexiones demostradas de este sistema motivacional con las vías de procesado de la información sensorial.



**Figura 16.5** Estructuras participantes en la fijación de la memoria. Se señalan los neurotransmisores identificados hasta ahora en estas vías (Ach: acetilcolina; NE: norepinefrina; beta-END: beta-endorfina).

Como se representa en el esquema de la Fig. 16.5, 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  $\beta$ -endorfinas desde el hipotálamo, participan en el proceso de fijación de la memoria. Influencias hormonales, como las provistas por el ACTH, 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 analizado en la Fig. 16.5. 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. Jorge Luis Borges ejemplificó magníficamente este hecho en su relato *Funes, el Memorioso*, individuo incapaz de olvidar ni siquiera un segundo de cada segundo vivido.

El estudio de los *mecanismos neuroquímicos de la memoria* es un tema de gran interés neurobiológico. Se han desarrollado modelos en invertebrados (p. ej., moluscos como la *Aplysia*) que han dado ciertas claves sobre las bases del condicionamiento clásico y de su consecuencia, la memoria de procedimiento. Más recientemente, estudios en el hipocampo de mamíferos han aclarado otras formas de fijación de engramas. Los distintos tipos de engramas estudiados hasta el presente presentan en común el resultar 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:

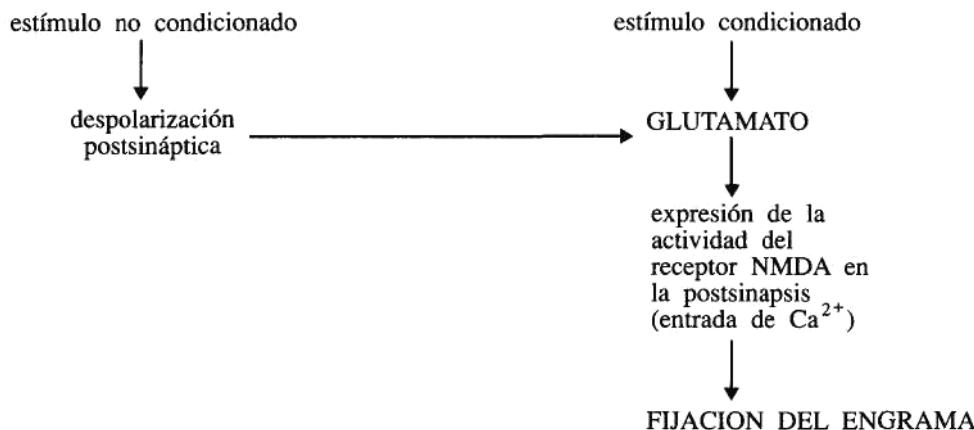
- a) *Fenómenos presinápticos*.
- b) *Fenómenos postsinápticos*.

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).

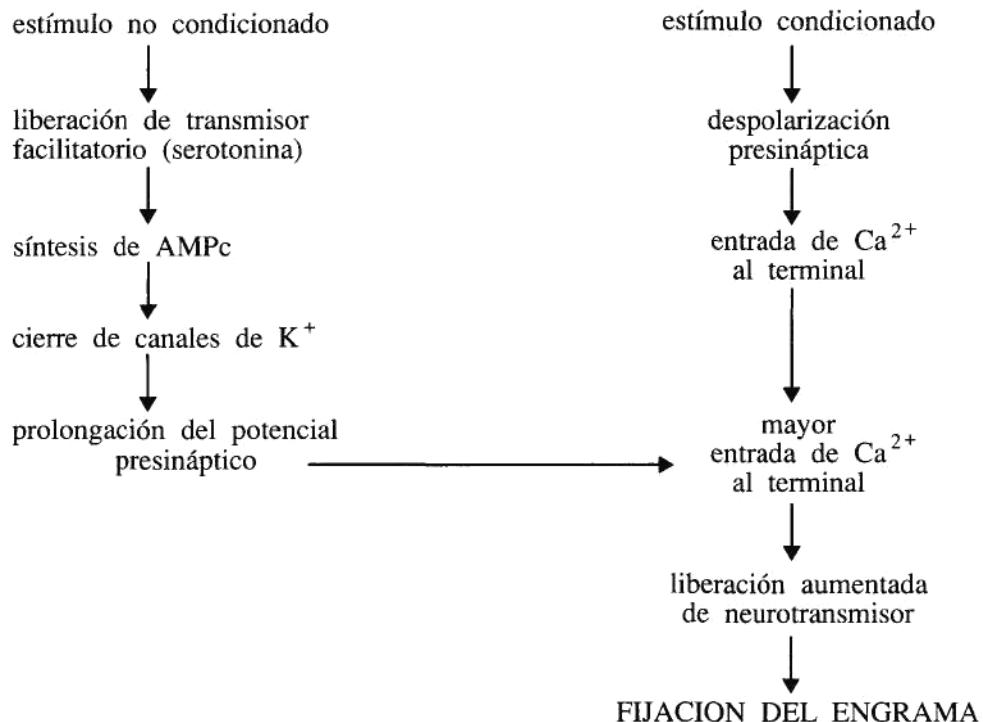
A finales de la década del 40, el psicólogo canadiense D. Hebb definió de forma teórica las bases de la memoria como resultante de la coexistencia contingente de una activación pre- y postsináptica. Se denomina *sinapsis "hebbianas"* a aquellas en la que ha podido verificarse esta hipótesis.

Un segundo tipo, (*sinapsis no "hebbianas"*) fue descrito experimentalmente por el neurobiólogo estadounidense E. Kandel en la *Aplysia* en la década del 60; en este caso la fijación de engramas se da por la relación contingente de activaciones exclusivamente presinápticas.

Un mecanismo neuroquímico de la *sinopsis "hebbiana"* es la potenciación de largo plazo ("long-term potentiation"), cambio postsináptico que resulta de la activación más o menos simultánea de la pre- y la postsinapsis. La activación exclusiva de la vía neural condicionada, que utiliza glutamato como neurotransmisor y receptores NMDA de glutamato como receptores postsinápticos, no produce respuesta postsináptica, porque los receptores de NMDA permanecen inactivos en valores de reposo del potencial de membrana postsináptica (ver Capítulo 3). Cuando se activan, en relación contingente, las vías condicionada y no condicionada, el efecto despolarizante de ésta permite la expresión del efecto del receptor NMDA (aumento de la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ ) y, por consiguiente, la fijación del engrama. El mecanismo neuroquímico de este fenómeno está resumido en el esquema que sigue:



El mecanismo neuroquímico de la *sinopsis no "hebbiana"* 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. En la Aplysia, y por acción del estímulo no condicionado que hace conexión presináptica con la vía condicionada, se produce una activación metabotrópica presináptica en la vía condicionada. Como resultado de esta modulación presináptica, entra más  $\text{Ca}^{2+}$  al terminal durante la estimulación de la vía condicionada, y aumenta la eficacia sináptica (se libera más neurotransmisor, ver Capítulo 3). En el fenómeno descrito en invertebrados, el transmisor facilitador es la serotonina, y sigue este esquema:



*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*. Aun 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. Estos ocurren inicialmente por modificación pre- o postsináptica de la neurotransmisión (facilitación post-tetánica, cambios postsinápticos) y, por último, por modificaciones plásticas (aumento del número de contactos sinápticos, 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 (lesión de la amígdala interfiere con los cambios de frecuencia cardíaca inducidos por condicionamiento clásico; lesiones cerebelosas alteran el condicionamiento del parpadeo, etc.). En cam-

bio la memoria declarativa queda afectada por la lesión bilateral del lóbulo temporal (p. ej., hipocampo) o del diencéfalo (p. ej., 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.

## 16.6 GUIA DE ESTUDIO

La lectura de este capítulo ayudará al estudiante a:

- Identificar cinco tipos funcionales de corteza cerebral y atribuir una función fisiológica a cada una de ellos.
- Representar la secuencia de activación de estas áreas ante un acto motor voluntario en respuesta a un estímulo sensorial.
- Confeccionar una tabla comparativa indicando el lóbulo cerebral y área de Brodmann correspondiente a: (a) tres tipos de corteza sensorial primaria; (b) tres tipos de corteza sensorial secundaria; (c) tres tipos de corteza de asociación; (d) dos tipos de corteza motora secundaria; (e) un tipo de corteza motora primaria.
- Atribuir una función a cada tipo de corteza de asociación de la tabla anterior.
- Enunciar dos pruebas clínicas de asimetría cerebral.
- Representar en una tabla el porcentaje de dominancia cerebral izquierda encontrado en: (a) diestros; (b) zurdos, ambidiestros.
- Enunciar qué se observa en un enfermo con sección del cuerpo calloso y dominancia cerebral izquierda ante la orden "nombre lo que ve", o "señale lo que ve", si se proyecta una imagen en: (a) hemicampo visual izquierdo; (b) hemicampo visual derecho; (c) hemicampo visual superior.
- Nombrar tres aspectos comunes a todos los lenguajes y una situación en que se altera cada uno de ellos.
- Mencionar una evidencia acerca de la existencia de un programa genético del lenguaje.
- Esquematizar la activación progresiva de áreas cerebrales en el hemisferio dominante cuando se le ordena a un individuo sano nombrar lo que ve. Identificar en este gráfico: (a) área de Broca; (b) área de Wernicke; (c) fascículo arcuato; (d) giro angular.
- Enumerar tres tipos de afasias y dos caracteres particulares de cada una de ellas.
- Definir "aprosodia", "agnosia", "alexia", "agrafia". Ubicar la lesión predominante en cada una de estas alteraciones.
- Esquematizar la activación progresiva de áreas cerebrales en el hemisferio dominante cuando se le ordena a un individuo sano diestro levantar la

- mano derecha. Definir "apraxia" y ubicar la lesión que la produce en el esquema anterior.
- Nombrar dos tipos de aprendizaje no asociativo y dos de aprendizaje asociativo.
  - Enumerar dos características que debe tener el estímulo condicionado para ser efectivo.
  - Definir "memoria de corto plazo" y "de largo plazo". Identificar una alteración de cada una de ellas.
  - Identificar dos sistemas neuronales participantes en la memoria declarativa y dos posibles mediadores químicos involucrados en la memoria.
  - Confeccionar un gráfico comparativo de la probable secuencia de activación de áreas cerebrales en un fenómeno que conduce a engrama declarativo y otro que conduce a engrama de procedimiento.
  - Definir "sinapsis hebbiana" y "sinapsis no hebbiana" y representar en un gráfico sus mecanismos.
  - Señalar el mecanismo molecular por el cual los cambios transitorios en las sinapsis hebbianas y no hebbianas se vuelven engramas permanentes.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Anwyl, R. Protein kinase C and long-term potentiation in the hippocampus. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1989, 10: 236.
- Bellugi, U.; Poizner, H.; Klima, E.S. Language, modality and the brain. *Trends in Neurosciences*. 1989, 12: 380.
- Bolz, J.; Gilbert, C.D.; Wiesel, T.N. Pharmacological analysis of cortical circuitry. *Trends in Neurosciences*. 1989, 12:292.
- Cardinali, D.P. Neurociencias y función cognitiva. *Ciencia e Investigación*. 1989, 43: 26.
- Crawley, J.N.; Wenk, G.L. Co-existence of galanin and acetylcholine: is galanin involved in memory processes and dementia? *Trends in Neurosciences*. 1989, 12: 278.
- Dingledine, R.; McBain, C.J.; McNamara, J. Excitatory amino acid receptors in epilepsy. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1990, 11: 334.
- Farah, M.J. The neural basis of mental imagery. *Trends in Neurosciences*. 1989, 12: 395.
- Gustafsson, B.; Wigstrom, H. Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. *Trends in Neurosciences*, 1988, 11: 156.
- Haberly, L.B.; Bower, J.M. Olfactory cortex: model circuitry of associative memory? *Trends in Neurosciences*. 1989, 12:258.
- Magistretti, P.J. VIP neurons in the cerebral cortex. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1990, 11:250
- Mishkin, M.; Appenzeller, T. The anatomy of memory. *Scientific American*. 1987, 256: 80.
- Morris, R.G.; Kandel, E.R.; Squire, L.R. The neuroscience of learning and memory: cells, neural circuits and memory. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 152.
- Selkoe, D.J. Deciphering Alzheimer's disease: the pace quickens. *Trends in Neurosciences*. 1987, 10: 181.

- Squire, L.R.; Zola-Morgan, S. Memory: brain systems and behavior. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 170.
- Swindale, N.V. Is the cerebral cortex modular? *Trends in Neurosciences*. 1990, 13: 487.
- Thompson, R.F. The neural basis of basic associative learning of discrete behavioral responses. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11: 152.
- Woolf, C.J.; Walters, E.T. Common patterns of plasticity contributing to nociceptive sensitization in mamáis and Aplysia. *Trends in Neurosciences*. 1991, 14: 74.





